233

JEAN-FRANÇOIS PELLISSIER
Interne des Hôpitaux
Assistant à la Faculté

NEUROLIPIDOSE JUVENILE ATYPIQUE

Aspects cliniques, histologiques, ultrastructuraux et biochimiques d'une entité nouvelle

Imprimerie PUGET
29, Rue Grignan, 29
MARSEILLE

1971

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

NEUROLIPIDOSE JUVENILE ATYPIQUE

Aspects cliniques, histologiques, ultrastructuraux et biochimiques d'une entité nouvelle

---

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

LE 11 OCTOBRE 1971

PAR

JEAN-FRANÇOIS PELLISSIER

Né, le 20 Septembre 1941, à MARSEILLE (B.-du-Rh.)
Interne des Hôpitaux
Assistant à la Faculté

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse :

- M. le Professeur J. BOUDOURESQUES — Président
- M. le Professeur P. MOUREN — Assesseurs
- M. le Professeur H. PAYAN — Assesseurs
- M. le Professeur M. TOGA — Assesseurs
- M. le Docteur J. ROGER — Assesseurs

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Doyen : H. ROUX.

Doyen Honoraire : G. MORIN.

Assesseurs : G. SERRATRICE, H. PAYAN, R. DEPIEDS et R. DEVIN.

Attaché Principal, Responsable des services administratifs : P. MOUCHET.

PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.	APPAIX	*Clinique oto-rhino-laryngologique*
	AUDIER	*Clinique médicale B et gérontologie*
	BERNARD R.	*Clinique médicale infantile*
	BOUDOURESQUES.	*Clinique de neurologie*
	BOUYARD	*Pharmacologie*
	BRAHIC	*Bactériologie et Virologie*
	CARCASSONNE ..	*Clinique chirurgicale*
	CHARPIN	*Clinique pneumo-phtisiologique*
	CORRIOL	*Physiologie*
	DEPIEDS	*Immunologie*
	DERRIEN	*Chimie Biologique*
	DESANTI	*Médecine sociale*
	DEVIN	*Séméiologie chirurgicale*
	DONNET	*Médecine expérimentale*
	DOR	*Clinique de chirurgie thoracique*
	DUBOULOZ	*Physique*
	DUCASSOU	*Clinique urologique*
	FARNARIER	*Ophtalmologie*
	GASTAUT	*Anatomie Pathologique*
	GERARD	*Thérapeutique*
	GRANJON	*Pathologie chirurgicale*

MM.	GRISOLI	*Anatomie*
	HADIDA	*Clinique dermatologique*
	HENRY	*Anatomie appliquée et Chirurgie Expérimentale*
	HOUEL	*Chirurgie thoracique et chirurgie du cœur*
	IMBERT	*Chirurgie générale*
	JAYLE	*Clinique ophtalmologique*
	JOUVE	*Clinique cardiologique et cardiologie expérimentale*
	LACHARD	*Clinique stomatologique*
	LAFFARGUE	*Anatomie Pathologique*
	LAMY	*Clinique chirurgicale*
	LAVAL	*Physiopathologie des voies respiratoires*
	LEGRE	*Electroradiologie*
	LENA	*Clinique chirurgicale C générale et vasculaire*
	LISSITZKY	*Biochimie médicale*
	MONGES H.	*Clinique des maladies des voies digestives et de la nutrition*
	MONGIN	*Séméiologie médicale*
	MORIN	*Physiologie*
	MOSINGER	*Médecine Légale et Médecine du Travail*
	MOUREN	*Pathologie Interne*
	OLMER	*Clinique Médicale thérapeutique et des maladies du sang*
	ORSINI	*Pédiatrie*
	PAILLAS	*Clinique neuro-chirurgicale*
	PAYAN	*Anatomie pathologique*
	PENE	*Clinique exotique*
	PICARD	*Histologie et embryologie*
	RANQUE	*Parasitologie*
	RAYBAUD	*Clinique des maladies infectieuses*
	RECORDIER	*Clinique rhumatologique*
	ROUX	*Physique médicale*
	SALMON	*Clinique chirurgicale infantile et orthopédie*
	SARLES	*Gastro-entérologie*
	SAUTET	*Hygiène et Médecine sociale*
	SERAFINO	*Clinique et Epidémiologie des cancers*

SERMENT	*Clinique obstétricale et gynécologique*
SIMONIN	*Clinique médicale*
STAHL	*Histologie et Embryologie*
SUTTER	*Clinique psychiatrique*
TAMALET	*Microbiologie*
TEMIME	*Dermato-vénéréologie*
TISSIE	*Oto-rhino-Laryngologie*
TRIFAUD	*Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice de l'adulte*
VAGUE	*Clinique d'Endocrinologie*

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	BERNARD P.-M.	MM.	GASCARD	MM.	ROLLAND
	GUERINEL		GEVAUDAN		SALAMON
Mme	JOUVE		JULLIEN		TATOSSIAN
MM.	CARCASSONNE M.		MURATORE		TOGA
	CHEVROT		NICOLI		VITRY
	DALMAS		PLASSE		ZWIRN
	DUMON				

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.	ACHARD	MM.	BOYER J.-B.	MM.	DERLON
	ARGEME		BUISSON		DOR
	BAILLE		CARTOUZOU		DUFOUR
	BARDOT		CHARREL		FARISSE
	BATTESTI		CLAUSTRE		FIGARELLA J.
	BAURAND		BUREAU		FRANÇOIS
	BERGOIN		CLEMENT J.-P.		FOURNIER
	BERNARD P.-J.		CLEMENT R.		GABRIEL
	BIMAR		CODACCIONI		GALINIER
	BONNEAU		COMBALBERT		GARCIN
	BOUTIN		COTTE		GAUTHIER
	BOUYALA		DELBOY		GIRAUD F.

MM. GRIMAUD
HUGUET
IMBERT P.
JOUGLARD
KAPHAN
KHALIL
LEBREUIL
LOUCHET
MALMEJAC Cl.
MERCIER Cl.
METGE
MICHEL-BECHET
MIRANDA
MONTIES
MURISASCO
OLMER M.
OHRESSER
PADOVANI
PIANA
PICAUD
Mlle PINSARD
MM. POGGI
PRIVAT
QUILICI
RAYBAUD C.
RICHAUD
ROUX H.
RUF
SARACCO
SARLES J.
SEDAN
SEITE
SERRATRICE
SOULAYROL
SPITALIER
Mlle STRIGLIONI
MM. TARANGER
TORRESANI
VAGUE Ph.

AGREGES EN EXERCICE

MM. BRICOT
MONGES A.

AGREGES LIBRES

MM. BERARD
BERTHIER
BREMOND
BOURRET
CARCASSONNE Y.
CASANOVA
CHAUVIN
COIGNET
COMITI
COURBIER
FIGARELLA
GAMBARELLI
GARES
JEAN
MICHOTEY
OLLIVIER
OURGAUD
PAOLI
REBOUD

A FRANÇOISE,

A LAURENCE ET VERONIQUE, nos enfants.

A MON PERE,

A MA MERE,

A MES FRERES,

A MA SŒUR,

A MON GRAND-PERE, le Docteur Paul MASINI,

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS, le Docteur et Madame Joseph PELLISSIER,

A MA TANTE,

A MES BEAUX-PARENTS,

A MES BEAUX-FRERES, A MES BELLES-SŒURS,

A TOUS LES MIENS,

A TOUS MES AMIS,

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545820_0008

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur J. BOUDOURESQUES,

Vous me faites l'honneur de bien vouloir présider mon jury de thèse.

Au cours des années passées dans votre service, j'ai admiré en vous le médecin et le neurologue et apprécié la rigueur de votre examen clinique, la finesse de votre diagnostic et l'étendue de vos connaissances.

J'ai aimé aussi vos qualités humaines; la chaleur de votre accueil, votre charme et votre érudition m'ont profondément marqué.

En m'acceptant au sein de votre équipe, vous me témoignez votre confiance.

J'aimerais que vous trouviez ici l'expression de mon respectueux attachement et de ma profonde gratitude.

A MON JURY DE THESE,

Monsieur le Professeur P. MOUREN

Vous me faites l'honneur de bien vouloir siéger dans mon jury de thèse.

Vous avez guidé avec bienveillance mes premiers pas en neurologie.

J'ai admiré la profondeur de vos connaissances et la clarté de votre enseignement. Je garde toujours un souvenir agréable des réunions de travail que vous présidiez dans une ambiance détendue et familiale.

Je vous dois beaucoup et je souhaiterais vous exprimer mon respectueux attachement.

Monsieur le Professeur H. PAYAN

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger cette thèse.

Vous m'avez accueilli au sein de votre laboratoire ; je vous en suis profondément reconnaissant.

Attiré par la neuro-pathologie, je n'ai pas été l'anatomo-pathologiste que vous souhaitiez. Cependant, j'ai toujours admiré la richesse et la précision de votre enseignement.

Je suis très sensible à la bienveillance et à la confiance que vous me témoignez.

Veuillez accepter mes remerciements et soyez assuré de mon fidèle dévouement.

A MON MAITRE, Monsieur le Professeur M. TOGA

Vous m'avez inspiré ce travail et aujourd'hui vous acceptez de le juger.

Depuis trois ans, je suis votre élève, séduit chaque jour par un trait nouveau de votre étonnante personnalité.

Dans tous les domaines, vos qualités humaines et intellectuelles rayonnent. J'admire votre esprit d'analyse et de synthèse, votre sens de l'observation et votre don d'écouter.

Vous avez créé la neuro-pathologie à Marseille. Autour de vous s'est constituée une équipe amicalement unie à laquelle vous avez bien voulu m'intégrer.

Vous me témoignez votre confiance, votre soutien et votre affection, je veux en être toujours digne.

Puissiez-vous trouver dans ces quelques lignes l'expression de la profonde admiration et du très affectueux attachement que je vous porte.

Monsieur le Docteur J. ROGER

Vous avez bien voulu me communiquer les observations cliniques se rapportant à ce travail. Au cours des heures que vous m'avez accordées, j'ai pu admirer votre curiosité scientifique, votre esprit critique et vos conceptions éclairant certaines obscurités nosologiques ou physiopathologiques.

Soyez très vivement remercié pour votre bienveillance, pour votre aide et votre compréhension et permettez-moi de continuer à collaborer avec vous.

A Madame le Docteur Danielle GAMBARELLI,

Tu as beaucoup contribué à ce travail. Tu as pu, par tes connaissances en microscopie électronique, m'aider efficacement. Ta gentillesse et ta simplicité ont rendu agréable un travail ardu.

Que cette thèse soit l'occasion de te dire tous mes remerciements et toute mon amitié.

Je remercie tout particulièrement :

Le Docteur K. SUZUKI M.D.,

(Laboratoire de Neuro-Chimie, Université de Pennsylvanie, Philadelphie),

qui a pratiqué les dosages biochimiques de nos cas.

Le Docteur W. ZEMAN, M.D.,

(Laboratoire de Neuro-Pathologie, Centre Médical et Universitaire d'Indiana, Indianapolis),

pour ses précieux conseils et les documents qu'il a bien voulu nous confier.

A CEUX QUI M'ONT AIDE DANS LA REALISATION DE CE TRAVAIL :

Madame le Docteur BERARD-BADIER,

Monsieur le Docteur Jacques HASSOUN,

Alain et Monique SABORET,

Mademoiselle BARBERIS,

Madame BRESSE,

A TOUT LE PERSONNEL DU SERVICE DE NEUROLOGIE DE L'HOPITAL DE LA TIMONE,

A TOUT LE PERSONNEL DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX,

Monsieur le Professeur RAYBAUD,
Monsieur le Professeur SALMON,
Monsieur le Professeur Agrégé BUISSON,
Monsieur le Professeur H. MONGES,
dont j'ai eu l'honneur d'être l'externe.

Monsieur le Professeur PIERI,
Madame le Professeur Agrégé JOUVE,
Monsieur le Professeur MOUREN,
Monsieur le Professeur BLANC,
Monsieur le Professeur PAILLAS,
Monsieur le Professeur BOUDOURESQUES,
Monsieur le Professeur GASTAUT,
Monsieur le Professeur SUTTER,
dont j'ai eu l'honneur d'être l'interne.

A CEUX QUI M'ONT PREPARE AUX CONCOURS,

Monsieur le Professeur Agrégé J. BOYER,
Monsieur le Docteur J. SAVY,
Madame le Docteur G. BAURAND,
je leur dois mon externat,

Monsieur le Docteur A. CHAMLIAN,
Monsieur le Professeur Agrégé C. JUHAN,
Monsieur le Docteur W. PELLET,
je leur dois mon internat.

A TOUS MES CAMARADES D'INTERNAT.

INTRODUCTION

Les lipidoses affectant le système nerveux ont fait l'objet, depuis une dizaine d'années, d'observations essentiellement biochimiques et ultrastructurales qui ont clairement démontré que le terme « d'idiotie amaurotique familiale » désignait en fait un groupe d'entités hétérogène.

Ce diagnostic d'idiotie amaurotique familiale a entretenu pendant un demi-siècle une confusion extraordinaire, d'où les essais de classification fondée, soit selon l'âge de début des manifestations pathologiques, soit selon des éponymes rapportés aux auteurs qui les premiers décrivent les différentes formes.

En effet, il existe dans ces différentes formes un dénominateur commun, représenté par la distension, plus ou moins importante, du péricaryon neuronal consécutive à l'accumulation des substances lipidiques. Mais l'âge de début des premiers symptômes, certains caractères cliniques et les différences dans les affinités tinctoriales et physicochimiques des lipides de surcharge permettaient de distinguer les différentes entités.

Ainsi jusqu'à ces dernières années on distinguait :

- *l'idiotie amaurotique familiale congénitale de Norman et Wood ;*
- *l'idiotie amaurotique familiale ou maladie de Tay Sachs ;*
- *l'idiotie amaurotique familiale infantile tardive ou maladie de Jansky-Bielchowsky ;*
- *l'idiotie amaurotique familiale juvénile du type Spielmeyer-Vogt, ou Batten-Mayou ;*
- *l'idiotie amaurotique adulte ou maladie de Kufs.*

Après l'identification clinique de l'idiotie amaurotique familiale, la constatation histologique fondamentale que représente le processus cellulaire de Shaffer-Spielmeyer fut considérée comme une lésion génotypique et, de ce fait, à la base du concept uniciste. Cependant, certains auteurs, au vu des différences cliniques, ophtalmologiques et étiologiques différenciaient nettement de la maladie de Tay Sachs, les cas d'idiotie amaurotique infantile tardive, juvénile et adulte.

Manifestement, à l'heure actuelle, cette classification a perdu sa raison d'être, et grâce aux techniques modernes de microscopie électronique, d'extraction et de chromatographie des lipides neuronaux, on est en mesure de proposer une classification nouvelle fondée sur le type de lipide en excès et les déficits enzymatiques. Cependant, il existe toujours des formes atypiques que ces techniques ne permettent pas d'intégrer dans un cadre précis. C'est le cas des deux observations que nous rapportons.

Une restriction d'emblée doit être envisagée concernant le terme de lipidose. Seules devraient être considérées comme lipidoses les maladies dans lesquelles les examens neurochimiques permettent de déceler une augmentation anormale d'un ou de plusieurs lipides constitutifs et dans lesquelles la microscopie électronique révèle une ultrastructure pathologique concordante, tel est le cas des gangliosidoses, de la maladie de Niemann-Pick, de la maladie de Gaucher, de la leucodystrophie métachromatique, de la maladie de Krabbe, de la maladie de Fabry. Toutes ces maladies appartiennent au groupe des sphingolipidoses.

D'autres affections présentent une sémiologie voisine, les aspects histopathologiques et ultrastructuraux d'une surcharge neuronale lipidique, mais les examens neurochimiques ne peuvent mettre en évidence l'excès anormal d'un lipide, ni un déficit enzymatique. Ce groupe d'affections ne mériterait pas, théoriquement, l'appellation de lipidose, ce qui est le cas de la céroïde lipofuscinose neuronale regroupant la plupart des formes infantiles tardives, juvéniles et adultes de l'idiotie amaurotique. Cette remarque se rapporte également aux observations que nous décrivons. Cependant de nombreuses observations de la littérature, correspondant à ce groupe d'affections, sont rapportées comme des lipidoses sur la base des seules constatations morphologiques.

PLAN DE L'OUVRAGE

HISTORIQUE

LES NEUROLIPIDOSES

1) Les lipides du système nerveux.
2) La désintégration des sphingolipides.
3) La classification des neurolipidoses.

RAPPORTS DE NOS OBSERVATIONS :

1) Cas n° 1 : Etude clinique.
   Examens paracliniques.
   Anatomie pathologique.
   Etude ultrastructurale.
   Résultats neurochimiques.
2) Cas n° 2 : Etude clinique.
   Examens paracliniques.
   Anatomie pathologique.
   Etude ultrastructurale.

LES OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE :

1) Analyse des observations.
2) Discussion et classification.

COMMENTAIRES ET DISCUSSION
DES NEUROLIPIDOSES JUVENILES ATYPIQUES :

1) Le diagnostic d'approche :
   — Critères cliniques.
   — Examens biologiques.
   — Electroencéphalographie.
   — Discussion diagnostique.
2) Le diagnostic de certitude :
   — Les examens histopathologiques et ultrastructuraux.
   — Les résultats biochimiques.

CONCLUSION.

HISTORIQUE

L'histoire des lipidoses cérébrales nous paraît remonter à l'observation faite par le médecin allemand STENGEL *en 1826* ; mais il ne semble pas que cette observation ait marqué la littérature médicale, et il faut attendre cinquante-cinq ans pour que Warren TAY, ophtalmologiste londonien, décrive *en 1881*, chez un enfant, malade depuis l'âge de 6 mois, une altération rétinienne particulière dans la fovea, qui présentait une tache centrale brun-rouge, bien arrondie, nettement contrastée par rapport à un halo blanchâtre périphérique. Cet enfant, examiné par HUGHLINGS-JACKSON, à 1 an, était très hypotrophique, ne tenait pas sa tête droite. Et quelques mois plus tard TAY constatait une atrophie optique. Il pensait que cette affection était congénitale, mais ne pouvait lui donner aucune explication.

En 1884, TAY publie deux autres cas de la même famille, présentant les mêmes lésions maculaires, et mentionne que le deuxième enfant faisait des crises convulsives.

En 1887, Bernard SACHS, un neurologue new-yorkais, ignorant les observations ophtalmologiques de TAY, rapporte le cas clinique et anatomo-pathologique d'un enfant de 2 ans, apathique depuis l'âge de 2 à 3 mois, qui était depuis incapable de bouger dans son lit ou d'effectuer un mouvement volontaire. Il présentait à l'examen une hypotonie musculaire, et plus tard une cécité. L'examen ophtalmologique (KNAPP) révélait une tache rouge cerise dans la fovea centrale, entourée par une opacité rétinienne blanc grisâtre. A l'autopsie, le cerveau présentait des troubles de la formation des sillons et des circonvolutions. L'examen histologique pratiqué par VAN GIESON mettait en évidence des cellules pyramidales à contours arrondis avec de nombreuses altérations cytoplasmiques ; mais l'œil et la moelle épinière ne purent être examinés. Et SACHS conclut : « Nous sommes en présence d'une affection non génétique, pure et simple, affectant les éléments nerveux supérieurs. » Pour lui, la maladie était due à un arrêt du développement cortical dont le signe essentiel était représenté par l'élargissement des scissures de Sylvius.

En 1892, TAY publie un nouveau cas dans une autre famille ; plusieurs observations rapportent les mêmes altérations ophtalmologiques (GOLDZIEHER 1885, MAGNUS 1885, WADSWORTH 1887, HIRSCHBERG 1888). Les descriptions cliniques y sont également semblables, et on s'aperçoit clairement qu'il s'agit d'une entité pathologique qui apparaît chez de tout jeunes enfants, caractérisée par

une détérioration progressive se constituant en 6 mois, et une évolution fatale. A cette même époque, SACHS constate que tous ces malades sont de descendance juive ; et KINGDON, un ophtalmologiste de Nottingham, reconnaît que les malades décrits par TAY et par SACHS sont atteints de la même maladie.

En 1896, SACHS revient sur sa conception primitive après avoir examiné de nouveaux cerveaux qui ne présentaient pas d'altérations macroscopiques. Il considère la ballonisation et la chromatolyse des cellules pyramidales, décrites par VAN GIESON, comme le substratum morphologique de la maladie. Ayant colligé 19 cas, tous d'ascendance juive, il reconnaît le caractère familial de la maladie et propose le terme « d'idiotie amaurotique familiale ».

C'est *en 1897* que R.D. BATTEN, un ophtalmologiste de Londres, rapporte le cas de deux frères, présentant tous les deux une dégénérescence maculaire symétrique qui avait débuté à l'âge de 14 ans. Il ne retrouve aucun signe psychique ou neurologique et le diagnostic de ces cas resta incertain. A cette époque, COLLINS fait les premières descriptions histologiques de la rétine dans l'idiotie amaurotique infantile, il trouve une dégénérescence grave de la couche des cellules ganglionnaires associée à un œdème et un rétrécissement de la macula.

En 1898, SACHS, après l'étude de nouveaux cas, admet qu'on est en présence d'une maladie hérédodégénérative apparaissant au cours de la première enfance et qui se caractérise par une triade symptomatique :

— arrêt de toutes les fonctions mentales ;
— déficit musculaire progressif aboutissant à une paralysie globale ;
— développement rapide d'une cécité avec altérations maculaires : tache rouge cerise et atrophie optique.

Il définit très clairement cette maladie comme une affection génétique du système nerveux, dépendant de la dégénérescence des cellules pyramidales associée à des altérations rétiniennes. Il relève le caractère racial de la maladie, toujours décrite chez des juifs ; mais ce fait avait déjà été noté par CARTER en 1884. PETERSON et HIRSCH, en 1898 également, rapportent des cas semblables et montrent l'extension des lésions neuronales dans le bulbe, le cortex cérébelleux et la moelle épinière, et décrivent des altérations dégénératives du chiasma et des voies optiques. Pour HIRSCH, contrairement aux opinions de SACHS, la maladie résulte d'une dégénérescence acquise d'origine toxique dont l'agent causal est vraisemblablement transmis par le lait maternel. Mais pour KINGDON et RUSSEL, le mécanisme pathogénique reste indéterminé.

Toujours la même année, HOLDEN, ophtalmologiste new-yorkais, confirme et précise les altérations de la couche ganglionnaire et de la couche des fibres de la rétine.

En 1901, HIGIER, neurologue à Varsovie, introduit l'éponyme « maladie de TAY-SACHS » pour désigner l'idiotie amaurotique familiale infantile. Et FALKENHEIM revoyant les observations de malades de 36 familles remarque que 4 enfants n'appartiennent pas à des familles juives ; MAGNUS, en 1885, en avait rapporté le premier cas.

Entre les années *1902 et 1905,* SCHAFFER, neurologue à Budapest, reconnaît comme substratum anatomopathologique de l'idiotie amaurotique familiale, la ballonisation des péricaryons et des dendrites neuronaux, et relève dans une série de publications l'ubiquité du processus pathologique qui atteint non seulement les neurones mais aussi les cellules gliales. Il insiste sur le fait que ce trouble n'atteignant que les dérivés nerveux du neurectoderme, doit être considéré comme une maladie sélective de ce feuillet embryonnaire et donc comme une maladie de système, limitée au hyaloplasme des cellules atteintes. Ce hyaloplasme subit d'abord un gonflement puis une surcharge en matériel granuleux qui remplit ou remplace les structures cytoplasmiques. Il appelle ce matériel « granules prélipoïdes » et les considèrent comme l'expression d'un processus de désintégration. Selon SCHAFFER, le stade terminal de la dégénérescence a lieu dans les cellules gliales qui agissent comme des macrophages. SCHAFFER pense aussi qu'un arrêt de la myélinisation intervient dans le processus pathologique.

En 1903, F.E. BATTEN, frère cadet de R.D. BATTEN, décrit chez deux sœurs, sans ascendance juive, une dégénérescence cérébrale avec altérations symétriques de la macula. Les papilles étaient un peu pâles, mais sans signes atrophiques ou pigmentaires de la rétine. Des taches irrégulières rouge foncé étaient notées dans la macula. Leur maladie avait commencé respectivement à 4 et 6 ans. Cet auteur suggère une parenté avec la maladie de TAY-SACHS.

En 1904, MAYOU, ophtalmologiste londonien, rapport les cas de trois enfants d'une famille de sept, nés de parents cousins germains et dont la maladie avait commencé à l'âge de 6 ans par une diminution de l'acuité visuelle et une détérioration mentale. Ils présentaient tous au F.O. des taches sombres rouge foncé dans les deux maculas et une rétine grossièrement granuleuse. Il considère ces cas comme identiques à ceux décrits par les frères BATTEN, mais suggère une étiologie syphilitique.

En 1905, dans l'ignorance des observations faites par BATTEN et MAYOU, Heinrich VOGT, un neurologue de Francfort, suppose que l'idiotie amaurotique se manifeste sous deux formes : la forme infantile de TAY-SACHS et une forme juvénile dont le début se situe

entre les âges de 4 et 14 ans, et dont il ne donne qu'une description clinique à propos de 8 malades provenant de 3 familles différentes. La maladie était apparue entre 2 et 8 ans et avait duré de 1 à 10 ans. Bien qu'aucun de ces malades ne fût juif et ne présentât des taches rouge cerise, le caractère familial, l'évolution de la cécité, la paralysie et la démence l'incitèrent à déclarer que l'on se trouvait en présence d'idioties amaurotiques familiales. En raison du début plus tardif de la maladie, il l'appela « forme juvénile » afin de différencier ses observations de la forme infantile de Tay-Sachs. C'est ainsi que fut établie la première classification fondée sur l'âge de début de la maladie. La même année, Spielmeyer, psychiatre à Fribourg, rapporte les observations de 4 enfants de la même famille atteints d'idiotie amaurotique juvénile. L'examen histologique du cerveau de trois de ces malades révéla une hypertrophie neuronale ubiquitaire consécutive à l'accumulation de lipopigments granulaires. Si dans son rapport original Spielmeyer avait envisagé la possibilité que ces malades soient atteints d'idiotie amaurotique familiale, dans un deuxième article, quelques mois plus tard, il déclare très catégoriquement que cette maladie, cliniquement et morphologiquement, n'a rien à voir avec la maladie de Sachs. Il insiste sur le début tardif de la maladie, sa lente évolution et fait remarquer que les péricaryons neuronaux sont dilatés par un lipopigment granulaire et non par le dépôt trouvé par Schaffer dans la maladie de Tay-Sachs. Cependant, cette altération histologique élémentaire fut appelée « processus cellulaire de Schaffer-Spielmeyer », base du concept uniciste de l'idiotie amaurotique familiale.

En 1906, Bourneville propose une classification des idioties sur une base anatomique exclusivement macroscopique :

— les hydrocéphalies ;
— les microcéphalies ;
— les arrêts du développement gyral ;
— les malformations congénitales (porencéphalie, agénésie du corps calleux) et acquises (pseudo-kystes et pseudo-porencéphalie) ;
— les scléroses cérébrales hypertrophiques ;
— les scléroses atrophiques ;
— les méningites et méningoencéphalites ;
— la pachydermie ;
— les tumeurs cérébrales ;
— les traumatismes.

Cette classification ne tenait pas compte des idioties résultant d'un processus hérédodégénératif dont les lésions sont essentiellement histologiques : c'est le cas de l'idiotie amaurotique familiale de Tay-Sachs, absente de cette classification.

Cette même année, Schaffer, en dépit des différences fondamentales entre les formes infantiles et juvéniles de l'idiotie amaurotique familiale, affirme que les malades de Spielmeyer présentent le même substratum histopathologique que les malades atteints de maladie de Tay-Sachs ; cette lésion traduisait pour lui le même génotype. Il fut le promoteur du concept uniciste. Et il concluait : « H. Vogt a trouvé une solution satisfaisante quand il a combiné les cas infantiles de Sachs et les cas juvéniles dans une seule entité. La maladie de Sachs est simplement une forme plus intense qui commence à un âge plus précoce. » Du point de vue ophtalmologique, Poynton et ses collaborateurs pensent que la tache rouge cerise est due au brillant de la choroïde et que la zone blanche périphérique est due à l'œdème.

En 1907, Vogt, qui avait pu examiner les cerveaux de deux de ses malades, décrit des aspects histopathologiques analogues à ceux de Spielmeyer et établit l'âge de début de l'idiotie amaurotique familiale juvénile entre 6 et 16 ans. Sachs, devant la confusion sémantique et conceptuelle qui se faisait jour dans les diverses publications, essaye faiblement de préserver la position nosologique unique et particulière de l'idiotie amaurotique familiale et écrit, non sans humour aux rédacteurs de *New York Medical Journal* : « Tout ce que je peux dire à ce propos, c'est que les jeunes malades souffrant de débilité mentale et de vision défectueuse sous quelque forme que ce soit, ne sont pas obligatoirement atteints d'idiotie amaurotique familiale. » Cependant une tendance était née contre laquelle l'autorité de Sachs ne peut lutter.

En 1908, Stock, ophtalmologiste à Heidelberg, examine trois malades de Spielmeyer. Chez les deux frères aînés, il découvre une atrophie de la rétine, avec présence d'une rétinite pigmentaire de la macula. Le quatrième enfant de cette famille, une fille, était amaurotique mais sans remaniements de F.O. Stock rejette l'idée que ces malades étaient atteints de l'idiotie amaurotique familiale de Tay-Sachs et il note des analogies avec les trois malades de la famille étudiée par Mayou en 1904. Il propose alors le terme de « démence amaurotique familiale ». Pour ce qui est de l'anomalie de la rétine, Stock trouve une dégénérescence primitive du neuro-épithélium et une conservation de la couche ganglionnaire et du nerf optique, ce qui s'oppose tout à fait à la répartition des lésions de la maladie de Tay-Sachs où il y a une dégénérescence primitive de la couche ganglionnaire et de la couche des fibres nerveuses et une atrophie optique. Un nouvel élément distinctif était ainsi apporté.

La même année, Jansky, un psychiatre de Prague, dans une famille de huit enfants, en examine quatre qui présentaient une maladie ayant commencé pendant leur quatrième année. Tous présentaient des convulsions, ne pouvaient parler ni marcher, et étaient

devenus aveugles. Ils étaient tous idiots et moururent entre 4 et 6 ans. Sur la base des études neuropathologiques d'un seul cerveau, JANSKY conclut qu'il s'agissait d'un nouveau type d'idiotie amaurotique infantile, compliquée par une atrophie cérébelleuse, et qui devait être interprétée comme un nouveau sous-groupe de l'entité décrite par SACHS et élargie par VOGT.

APPERT collige cette même année 106 cas d'idiotie amaurotique familiale rapportés dans la littérature.

En 1909, VOGT attire l'attention sur le fait que l'idiotie amaurotique familiale juvénile affecte habituellement des enfants de la même fratrie lors de la même année de la vie (homochronisme) et que l'évolution clinique est très semblable chez ces enfants (homotypisme) tandis que les différences marquées existent d'une famille à l'autre. Modifiant son opinion antérieure, il écrit : « Cette maladie commence dans la deuxième partie de l'enfance (8-10 ans). » Sur le plan ophtalmologique, ses malades diffèrent nettement de ceux de SPIELMEYER et STOCK : six de ses malades étaient aveugles et porteurs d'une atrophie optique, alors que chez les quatre malades de SPIELMEYER et STOCK les nerfs optiques étaient intacts et deux d'entre eux montraient une dégénérescence pigmentaire.

En 1910, ALZHEIMER entreprend une étude histochimique systématique de la substance accumulée dans les péricaryons. Il relève des différences tinctoriales entre les cas infantiles et juvéniles avec la coloration de May-Grundwald, le Soudan et l'hématoxyline ferrique. Il suggère que les lipides neuronaux sont à l'origine de la surcharge pathologique. Il établit de plus une analogie histochimique entre la surcharge observée dans les cas juvéniles et celle affectant les cerveaux séniles. Dans tous les cas, d'après lui cette surcharge serait constituée de lipides complexes.

En 1913, Max BIELCHOWSKY, neuropathologiste berlinois, ignorant les travaux de JANSKY, rapporte les observations anatomocliniques de trois enfants de la même famille atteints de troubles dysarthriques mineurs qui présentèrent à 3 ans 1/2 des crises convulsives. Après l'apparition des crises, la régression mentale fut rapide et la cécité complète en une année. Un examen du F.O. montra une pâleur optique et des foyers d'atrophie rétinienne, mais sans troubles pigmentaires. Ces enfants moururent à l'âge de 7 ans dans un tableau de démence sévère.

Sur le plan anatomique, les cerveaux étaient atrophiques, en particulier au niveau du cervelet. Du fait d'un début clinique plus précoce comportant plutôt des crises comitiales qu'une cécité,

d'une évolution pernicieuse et d'une atrophie grave du cervelet, Bielchowsky pense qu'il s'agissait d'un tableau différent des observations rapportées par Spielmeyer ; cependant, l'existence du « processus cellulaire de Schaffer-Spielmeyer » lui fait évoquer le même type de maladie. Il en conclut que ces cas représentaient une nouvelle variante de l'idiotie amaurotique familiale : qu'il appelle « forme infantile tardive » intermédiaire entre la maladie de Tay-Sachs et les variétés juvéniles décrites par Batten (1903), Mayou (1904), Spielmeyer (1905) et Vogt (1905). Bien que Jansky ait rapporté des observations semblables en 1908, cette affection s'appela « Maladie de Bielchowsky-Jansky ». Elle intéressait essentiellement des enfants sans origine juive, dont les premiers symptômes apparaissaient habituellement au cours de la 3e ou 4e année, et durait environ 3 ou 4 ans. Dans tous les cas, il y avait une détérioration mentale progressive. Habituellement, le nerf optique était normal, bien que certains cas d'atrophie optique aient été notés.

Il faut remarquer ici que, dans la seconde famille « S » de Vogt (1905), dont 3 des 6 enfants étaient malades, on trouve des observations cliniques et morphologiques très semblables à la forme infantile tardive.

En 1914, F.E. Batten observe 5 autres malades provenant de 2 fratries et qui présentaient un tableau identique à celui qu'il avait décrit en 1903. Sur ces nouveaux cas, il effectue une étude neuropathologique et Mayou examine les rétines. Il définit alors la « dégénérescence cérébrale familiale avec altération maculaire ». Après avoir passé en revue la littérature, il propose que ses observations de 1903 et 1914, celles de R.D. Batten (1897), Mulbenger (1903), Mayou (1904), Spielmeyer (1905), Vogt (1905) et Bielchowsky (1913), soient groupées dans une entité différenciée de la maladie de Tay-Sachs sur des bases cliniques et anatomiques. Batten insistait sur l'âge variable du début de la maladie, sur divers modes d'évolution et sur la divergence des altérations du fond d'œil sans se soucier de l'acuité visuelle.

Il remarque de plus que ces malades, contrairement à ceux atteints de la maladie de Tay-Sachs, n'étaient pas d'origine juive. Par opposition, il trouve que l'anatomopathologie était assez monotone : tous les cerveaux étaient uniformément atrophiques, les péricaryons neuronaux distendus par des inclusions lipidiques granulaires et la rétine montrait une atrophie du neuro-épithélium, contrastant avec la maladie de Tay-Sachs où cette couche est préservée. Peut-être conscient que l'appellation « dégénérescence cérébrale familiale avec altérations maculaires » risquait de faire passer sa communication inaperçue, il ajouta en parenthèse « dite, forme juvénile de l'idiotie amaurotique familiale ».

En 1915, BATTEN et MAYOU présentent l'ensemble de leurs observations devant la section d'ophtalmologie de la Société Royale de Médecine. BATTEN soutient l'individualité nosologique de la maladie qu'ils décrivent par rapport à la maladie de TAY-SACHS. J. HERBERT-PEARSON insiste également sur la nature opposée des lésions rétiniennes dans les deux affections. Mais dans sa conclusion BATTEN, pour des raisons inconnues, change complètement d'opinion et déclare que les analogies histologiques des deux malades (distension ubiquitaire des neurones par une surcharge lipidique) l'avaient à présent convaincu que ses observations représentaient en fait des exemples de l'idiotie amaurotique familiale de TAY-SACHS, n'en différant seulement que par un début plus tardif.

En 1916, à Baltimore, KNOX et ses collaborateurs, adeptes de cette notion uniciste, décrivent deux malades atteints de la maladie de GAUCHER et présentant une tache rouge cerise de la rétine. Les examens neuropathologiques révèlent des altérations neuronales analogues à celles de l'idiotie amaurotique. Ces auteurs suggèrent une association maladie de GAUCHER - maladie de TAY-SACHS. Il s'avéra par la suite qu'il s'agissait en fait d'une maladie de NIEMANN-PICK.

En 1921, BIELCHOWSKY, dans le but de résoudre les désaccords anatomiques, publie les observations neuropathologiques concernant trois de ses malades atteints d'idiotie amaurotique familiale infantile tardive. Il y joint l'observation n° 2 de DOLLINGER (1919) [maladie de TAY-SACHS]. Il constate que les cerveaux de ses trois malades étaient très atrophiques et pesaient respectivement 765 g, 670 g et 685 g, tandis que le cerveau du malade de DOLLINGER pesait 1.690 g. Il note que la substance blanche de ses cas était reduite et compacte alors que dans le cerveau de la maladie de TAY-SACHS elle était hypertrophiée, d'apparence glacée et de consistance molle. Il ne donne aucune explication, et il écrit « en considérant tous ces résultats divergents, le principe absolu du regroupement de ces cas demeure la lésion neuronale spécifique ». Et dans le but de consolider ce concept uniciste, il s'étend longuement sur les caractères transitionnels. En ce qui concerne l'atrophie cérébelleuse si évidente dans ses cas, il trouve une lésion identique dans le cerveau d'un TAY-SACHS, mais il omet de mentionner que le cervelet est souvent normal dans la forme juvénile de l'idiotie amaurotique.

Quant aux lésions rétiniennes si différentes dans les formes infantiles et juvéniles il relève dans l'observation de SAVINI-CASTANO et SAVINI (1913) concernant un cas de maladie de TAY-SACHS des lésions transitionnelles. Mais celles-ci (disparition des cônes et des bâtonnets) étaient en fait imputables à un artéfact *post-mortem*.

En 1922, Spielmeyer, dans son livre « histopathologie du système nerveux », confirme l'unicité des différentes formes d'idiotie amaurotique familiale, bien qu'il eût noté, comme Alzheimer en 1910, les différences de coloration du matériel de « stockage ».

Il fait en 1923 une revue critique de l'idiotie amaurotique familiale, avec l'assentiment des neurologues et neuropathologistes, pour un dogme uniciste. Pour Spielmeyer, comme pour Bielchowsky, le grand principe qui reliait toutes ces formes était uniquement la lésion de la cellule nerveuse, atteignant de façon ubiquitaire tous les péricaryons neuronaux, et qui ressemblait à une accumulation cytoplasmique de lipides d'où le terme de « Neurolipidose ».

On supposa que les différences dans les âges de début et dans les évolutions cliniques résultaient de variations dans l'importance et la gravité de la lésion cellulaire, considérée comme très grave dans les cas infantiles de Tay-Sachs et moins importante dans la forme juvénile. La forme infantile tardive devenait ainsi un groupe transitionnel.

En 1925, H. Kufs décrit une forme tardive d'idiotie amaurotique familiale chez deux frères dont la maladie apparut vers l'âge de 30 ans. Mais si cette forme est familiale, les malades qui en sont atteints ne sont ni aveugles ni idiots ordinairement. Mais, du point de vue histologique, cet auteur relève l'existence du processus de Shaffer-Spielmeyer.

En 1926, Ludwig Pick, anatomopathologiste à Berlin, sépare maladie de Gaucher, maladie de Niemann-Pick et idiotie amaurotique d'après les études cliniques, morphologiques et histochimiques. Mais Bielchowsky, en 1928, estime que les malades de Niemann-Pick et de Tay-Sachs relèvent du même processus bien que leurs manifestations cliniques soient différentes.

En 1931, T. Sjögren, psychiatre à Stockholm, examine personnellement, ou d'après des observations, 115 malades atteints d'idiotie amaurotique juvénile, issus de 50 familles différentes, d'une petite région méridionale de la Suède. Dans son rapport, le début de la maladie se situait entre 1 et 19 ans ; la plupart des malades deviennent aveugles entre 5 et 8 ans, et présentent une symptomatologie extrapyramidale. Dans ses conclusions cliniques et génétiques, il considère que ses cas sont identiques à ceux de Spielmeyer-Vogt et Batten-Mayou. Il propose que la transmission héréditaire se fasse suivant un mode récessif. Il conclut que l'idiotie amaurotique juvénile est entièrement différente de la maladie de Tay-Sachs du fait de ces aspects biologiques et génétiques. Quant à la forme infantile tardive de Bielchowsky-Jansky et la forme adulte de Kufs, Sjögren dit : « Je ne vois pas de raison de tenir compte ni de discuter de ces deux maladies. »

En 1933, Sjövall et Ericsson, en examinant le matériel de Sjögren, confirment les suggestions de Spielmeyer (1905), et Hurst (1925), à savoir que le lipide neuronal accumulé a les caractères d'un lipo-pigment.

En 1934, Tuthill rapporte l'examen histopathologique du cerveau du malade examiné par Hurler en 1919, qui, sur des bases cliniques, n'avait jamais envisagé la possibilité d'une idiotie amaurotique. La seule présence du processus de Shaffer-Spielmeyer conduisit Tuthill à décrire ce cas comme une idiotie amaurotique juvénile, sans accorder d'importance aux remaniements des leptoméninges et des tissus adventiciels, à l'hepato-splénomégalie, ni aux anomalies osseuses.

En 1935, Klenk, un biochimiste de Cologne, découvre une augmentation très nette de sphingomyéline dans les tissus de sujets atteints de maladie de Niemann-Pick. Mais certains auteurs comme Baumann continuaient à affirmer l'unicité génétique de la maladie de Niemann-Pick et de l'idiotie amaurotique familiale, qu'il considérait comme l'expression multisymptomatique d'un trouble uniforme du métabolisme. Pour Shaffer, qui pensait que la maladie de Tay-Sachs résultait d'une altération neurectodermique, l'accumulation lipidique réticulo-endothéliale du Niemann-Pick serait l'expression d'un déficit mésodermique congénital. Ces affections apparaissent à cet auteur nettement différentes ; Shaffer, en effet, suppose que dans les maladies hérédo-dégénératives, les lésions affectent exclusivement les cellules dérivant d'une même souche germinale (hypothèse de « Keimblattwahl »).

En 1939, Sachs, au Congrès Neurologique International de Copenhague, contrairement à ses opinions de 1907, admet que la transformation neuronale en cellules de Shaffer-Spielmeyer était génotypique et spécifique de la maladie. Et en outre il considère avec Spielmeyer que toutes les maladies dans lesquelles on retrouvait une telle altération cellulaire, tels le gargoylisme et la maladie de Niemann-Pick étaient des cas identiques.

Mais la même année, Klenk allait révolutionner toutes ces conceptions, en isolant une substance X à un taux 12 fois supérieur à la normale, dans deux cerveaux de malades atteints de maladie de Tay-Sachs, alors qu'il ne retrouvait pas d'augmentation de cette substance dans les cerveaux de 5 malades atteints d'idiotie amaurotique juvénile. Cette substance fut plus tard assimilée à un ganglioside.

En 1941, Normann et Wood, à partir de constatations histopathologiques répondant au processus de Shaffer-Spielmeyer, décrivent l'idiotie amaurotique congénitale. Cette maladie affectait 2 enfants de la même famille. Brown, *en 1954,* a décrit un troisième

enfant de cette même famille, atteint de la même maladie. Avec Normann et Wood s'achève la classification des idioties amaurotiques familiales selon l'âge de début. Ainsi une maladie neuronale fondamentale : le processus cellulaire de Shaffer-Spielmeyer, ou dégénérescence utriculaire des auteurs français, paraissant génotypique, s'observait dans le cadre d'une maladie hérédo-dégénérative du système nerveux à tous les stades importants du développement humain.

En 1943, Wyburn-Mason décrit plusieurs observations d'idioties amaurotiques, et à propos des relations entre les différents types il plaide pour une séparation nosologique de la maladie de Tay-Sachs et de l'idiotie amaurotique juvénile : « Aucun critère ne justifie l'individualisation de la forme infantile tardive. Entre 1 et 4 ans peuvent apparaître non seulement des cas de forme infantile avec un début plus tardif que d'ordinaire, mais aussi des cas du type juvénile avec un début plus précoce. Tout ce que l'on peut dire, c'est que lorsque ces cas apparaissent pendant cette période, les altérations rétiniennes tendent à être celles de l'atrophie optique, uniquement, mais les deux types de maladies peuvent se voir. » En ce qui concerne la controverse sur les altérations du F.O. dans la forme juvénile, Wyburn-Mason fait la remarque suivante : « Dans la rétine, les remaniements pigmentaires de la macula sont probablement les premiers signes. Peu à peu, toute la rétine s'atrophie parfois avec une dégénérescence pigmentaire, mais avec la différence que là, ce sont les régions du centre qui sont affectées aussi bien que la périphérie. » Et bien que certaines de ces affirmations ne puissent plus être admises actuellement Wyburn-Mason conclut dans son article « il est probable qu'il existe deux types distincts d'idiotie amaurotique, le premier ou type infantile, atteignant surtout les juifs, et qui commence toujours avant la troisième année ; il peut y avoir une atrophie optique au lieu de la tache rouge cerise, ceci se rapporte probablement à la maladie de Niemann-Pick. Le deuxième, ou type juvénile, débute surtout entre 6 et 8 ans, mais parfois plus tôt vers 2 ans ou beaucoup plus tard vers 20 ans. Il affecte le plus souvent des enfants sans ascendance juive et son évolution est plus lente et il peut y avoir parfois une atrophie optique au lieu des altérations pigmentaires de la rétine. Du point de vue génétique ou histochimique, ce deuxième type n'a pas de rapport avec la forme infantile, et il est douteux qu'il soit apparenté à une hérédo-dégénérescence maculaire de Leber ». Sauf pour ce qui concerne la maladie de Niemann-Pick, ce point de vue est presque exactement le même que celui proposé quelque trente ans plus tôt par Batten, en 1914.

En 1948, Bagh et Hortling découvrent la présence de lymphocytes vacuolisés dans 6 cas d'idiotie amaurotique juvénile en Finlande.

En 1950, JERVIS attire l'attention sur les aspects neurohistologiques très semblables de l'idiotie amaurotique juvénile et des formes abortives de gargoylisme d'où le risque de confusion. Confusion déjà faite par TUTHILL en 1934 et commise plus tard par BALAJTHY en 1965 dans un ouvrage commémorant le centenaire de SHAFFER.

BRANTE, *en 1952,* met en évidence une augmentation des gangliosides dans le cerveau de malades atteints de gargoylisme.

FRANCESCHETTI *en 1955,* puis COGAN *en 1958,* essayent de relier les différents types avec les altérations spécifiques de F.O. ; ainsi, dans le cadre de la rétinite pigmentaire, le type BATTEN-MAYOU représente la forme juvénile avec troubles pigmentaires de la macula, par opposition au type SPIELMEYER-VOGT où les troubles pigmentaires sont périphériques. Quant au type de BIELCHOWSKY-JANSKY, il se caractérise par une cécité sans remaniements pigmentaires. Si ce schéma n'a pas de valeur bien particulière, puisque STOCK avait trouvé ces 3 types d'altérations chez 4 petits malades de la même famille, ces altérations peuvent cependant représenter divers stades évolutifs d'un même processus qui aboutit à une disparition des cônes et des bâtonnets.

En 1957, FRIEDREICH discute les diverses entités, sans essayer de les différencier. SEITELBERGER désigne le processus cellulaire de SHAFFER-SPIELMEYER comme « le remaniement amaurotique de la cellule nerveuse ». A partir de l'étude histochimique faite sur les cerveaux de 2 malades atteints d'idiotie amaurotique familiale infantile, il suggère avec ses collaborateurs que la substance lipidique intraneuronale se compose de 3 fractions :

— Une fraction soluble de glycolipides certainement un ganglioside, qui prédomine dans la forme infantile.

— Une fraction insoluble de ganglioside associée à un complexe cérébrosine-protéine, qui représente la fraction la plus importante dans la forme juvénile.

— Une fraction de sphingomyéline.

Dans la forme infantile tardive, les fractions 1 et 2 sont à peu près également réparties et SEITELBERGER pense que « ces découvertes chimiques et histochimiques conduisent à envisager que le stockage cellulaire de ganglioside est la preuve cardinale de l'unité nosologique de toutes les formes de l'idiotie amaurotique ».

C'est *en 1960* que TERRY et KOREY découvrent, grâce à la microscopie électronique, dans les neurones des cerveaux de la maladie de TAY-SACHS, les corps membrano-cytoplasmiques. Il s'agit de lysosomes secondaires qui contiennent le ganglioside accumulé

dans le péricaryon neuronal. Ils ont une structure lamellaire où alternent des lignes sombres et des lignes claires avec une périodicité de 50 à 60 A°. Zeman et Alpert, la même année, démontrent que les lipides dans les neurones des cerveaux d'idiotie amaurotique juvénile sont des lipo-pigments autofluorescents, probablement de la lipofuscine.

En 1961, Seitelberger décrit une forme d'idiotie amaurotique familiale qui, en plus des éléments classiques de l'idiotie amaurotique, associe des altérations neuronales différentes morphologiquement et biochimiquement représentées par des corps sphéroïdes donnant les réactions des lipo-protéines. Il propose le terme de « variante myoclonique de l'idiotie amaurotique ».

En 1962, Svenerholm établit la formule structurale du ganglioside de Tay-Sachs : il s'agit d'un ganglioside monosialique, le GM 2 (ne comportant qu'une seule molécule d'acide N-acétyl-neuraminique). Muldner et ses collaborateurs démontrent par chromatographie en couches minces que ce ganglioside est différent du ganglioside majeur présent dans le cerveau normal (ganglioside GM 1). Rayner démontre que la vacuolisation lymphocytaire dans l'idiotie amaurotique juvénile est une marque génétique présente à la fois chez les homozygotes et les hétérozygotes.

En 1963, Norman ne considère plus la forme infantile tardive de l'idiotie amaurotique familiale comme un sous-type différentiel, suivant en cela la conception de Wyburn-Mason.

Jatzkewitz et Sandhoff découvrent un autre trouble métabolique : l'accumulation à un taux anormal du ganglioside GM 1 dans une forme infantile « spéciale » d'idiotie amaurotique familiale.

Zeman et Alpert reprenant l'examen des dépôts lipidiques de plusieurs cas de formes infantiles tardives et juvéniles confirment que ces granules autofluorescents ont toutes les affinités tinctoriales de la céroïde ou lipofuscine. Zeman et Donahue décrivent les caractères ultrastructuraux de ces granules lipidiques ; par opposition avec les corps membrano-cytoplasmiques de la maladie de Tay-Sachs, ces cytosomes intraneuronaux correspondant à des lysosomes secondaires sont pléiomorphes et contiennent des fragments de membranes irrégulières et incurvées au sein d'un stroma granulaire. Gonatas et ses collaborateurs décrivent, dans un cas de lipidose juvénile, la présence en microscopie électronique de « corps membrano-vésiculaires ».

En 1964, Landing et ses collaborateurs donnent la description clinique de la gangliosidose à GM 1 et l'appelle « lipidose familiale neuro-viscérale ». Cette forme, associant parfois hépatosplénomé-

galie, tache rouge cerise et neurones ballonisés, fait reposer le problème de la forme infantile de la maladie de NIEMANN-PICK, d'autant que VAN BOGAERT avait publié en 1962, dans une famille des cas de maladie de TAY-SACHS et de maladie de NIEMANN-PICK, la combinaison génétique étant donc possible. Le diagnostic différentiel ne peut être fait que si on dispose d'un examen biochimique. VOLK et ses collaborateurs décrivent, sous l'appellation « idiotie amaurotique infantile tardive » une gangliosidose à GD 1b, qui représente le ganglioside disialique majeur normal.

En 1965, HAGBERG et ses collaborateurs décrivent, dans une idiotie amaurotique congénitale, une augmentation du ganglioside GD 3. Mais, sur le plan histologique, il n'existe pas dans ces cas de distension des péricaryons neuronaux.

HARTROFT et PORTA, à propos de la formation des différents aspects de la lipofuscine, en viennent à conclure qu'ils représentent une réaction non spécifique.

En 1966, TERRY, à propos des lipo-pigments fluorescents stockés dans les neurones des cas d'idiotie amaurotique infantile tardive et juvénile, pense qu'ils sont transformés en lipofuscine par les enzymes lysosomiales. En fait, il n'existe aucune preuve tangible en faveur de cette conception car l'activité enzymatique de ces corps résiduels que représentent les granules lipo-pigmentaires n'a pas été déterminée.

En 1967, au III[e] Symposium International sur les Sphingolipidoses, DONAHUE et collaborateurs donnent des preuves plus nombreuses sur la nature lipofuscinique de l'accumulation des lipides dans la maladie de BATTEN et excluent ce type de surcharge des sphingolipidoses. Au même congrès, SEITELBERGER et collaborateurs présentent, à propos de huit observations, le syndrome anatomo-clinique de « variante myoclonique des lipidoses cérébrales ». Ils différencient ce syndrome de l'idiotie amaurotique de TAY-SACHS en l'absence de surcharge gangliosidique et en fonction des myoclonies et de l'âge de début de la maladie. Sur le plan neuropathologique, cette maladie se caractérise par des dépôts intraneuronaux particuliers, les sphéroïdes associés aux accumulations lipidiques granulaires. Ces sphéroïdes, appelés corps d'inclusion de type protéinique, se différencient histologiquement et histochimiquement des corps myocloniques de LAFORA. Dans cette variante, SEITELBERGER inclut les cas de forme JANSKY-BIELCHOWSKY avec atrophie cérébelleuse et les cas de ZEMAN et DONAHUE (1963).

ZEMAN et STROUTH démontrent dans la maladie de BATTEN-SPIELMEYER-VOGT, à côté de la vacuolisation lymphocytaire, une hypergranulation azurophile des neutrophiles ; ces deux anomalies peuvent être retrouvées chez les hétérozygotes et les homozygotes.

En 1968, Bernheimer et Seitelberger démontrent dans les deux cerveaux d'idiotie amaurotique infantile tardive étudiés en 1957, une augmentation de ganglioside GM 2 moins importante que dans la maladie de Tay-Sachs. Ces cas furent reconnus plus tard comme étant des gangliosidoses GM 2 type III et d'autres cas en furent décrits.

Suzuki et ses collaborateurs définissent la gangliosidose GM 1 comme une gangliosidose généralisée. Derry et ses collaborateurs distinguent deux types de gangliosidoses à GM 2 ; *dans le type I*, la maladie apparaît au cours des cinq premiers mois et s'accompagne d'une hépatosplénomégalie, de remaniements osseux type Hurler et d'une accumulation du monosialoganglioside majeur (GM 1) dans le foie et la rate ; *dans le type II*, la maladie apparaît entre 7 et 14 mois, ne s'accompagne ni de viscéromégalie ni d'altérations osseuses, on retrouve seulement l'hématoside dans la rate. Dans les deux types, la mort survient avant la cinquième année ; la surcharge lipidique intéresse les neurones et les histiocytes de la moelle osseuse et des viscères ; les cellules épithéliales des glomérules rénaux sont vacuolisées.

Okada et O'Brien caractérisent le déficit enzymatique de la gangliosidose GM 1 : défaut en béta-galactosidase.

Toujours la même année, Sandhoff et collaborateurs décrivent un cas exceptionnel de maladie de Tay-Sachs, avec « stockage de globoside dans les viscères », associé à une absence d'activité de l'hexosaminidase, alors que dans les formes typiques de la maladie de Tay-Sachs, cet enzyme est présent et même à des taux élevés. Il s'agit d'une troisième forme de maladie comportant une augmentation du ganglioside GM 2 ; Seringe et collaborateurs démontrent dans un cas de gangliosidose à GM 1, type I, la présence de lymphocytes vacuolisés.

Merrit et collaborateurs basent la détection des hétérozygotes de la maladie de Batten sur la présence d'hypergranulation des polynucléaires neutrophiles.

Duffy souligne que certains composants tels que les di et triphospho-inositides, les glycoprotéines et les muco-polysaccharides qui ne sont pas analysés par les techniques courantes peuvent entrer dans la composition des lipo-pigments fluorescents.

Enfin Lowenthal et Zeman, au Congrès de Curia-Coimbra, proposent une classification des neurolipidoses sur les critères biochimiques et ultrastructuraux les plus récents.

En 1969, Okada et O'Brien confirment que dans la forme classique de la maladie de Tay-Sachs, l'activité de l'hexosaminidase est normale (ou même augmentée), mais trouvent que le composant

anodique est absent. O'Brien dénomme cette forme : « Gangliosidose GM 2 type I. » En ce qui concerne les cas exceptionnels de la maladie de Tay-Sachs avec stockage viscéral de globoside rénal, O'Brien confirme les observations antérieures de Sandhoff en démontrant une absence totale des deux composants anodique et cathodique de l'hexosaminidase ; il considère cette forme comme une gangliosidose GM 2 type II. Suzuki rapporte une gangliosidose juvénile à GM 2 et Volk une idiotie amaurotique systématique infantile tardive semblables aux cas de Bernheimer et de Seitelberger et où l'isoenzyme cathodique est active et l'isoenzyme anodique présent, mais à un taux très réduit. On considère ces cas comme des gangliosidoses GM 2 type III dans la classification de O'Brien. Suzuki et collaborateurs décrivent dans un cas de gangliosidose à GM 1 une accumulation de muco-polysaccharides dans les viscères, correspondant à du Kératan sulfate, établissant un lien entre les gangliosidoses GM 1 et les muco-polysaccharidoses.

Ho et O'Brien trouvent un déficit en bêta-galactosidase dans la maladie de Hurler, laquelle représente un génotype différent de la GM 1 gangliosidose. Mais dans la maladie de Hurler, le déficit est limité à un isoenzyme thermolabile avec un pH maximum de 3 à 5, alors que chez les deux malades de Derry atteints de gangliosidose à GM 1, les isoenzymes thermolabiles et thermostables de la bêta-galactosidase sont pratiquement absents tous les deux.

Zeman et Dyken, à propos de 26 observations, créent le terme de « céroïde-lipofuscinose neuronale ». Ils émettent certaines réserves pour l'appellation « variante myoclonique » de Seitelberger, laquelle pourrait indiquer une relation étroite, sinon génétique, avec l'idiotie amaurotique familiale ou avec les lipidoses. De plus, les myoclonies ne caractérisent pas cette variante, on les rencontre également dans la maladie de Tay-Sachs. Zeman et Seitelberger, après de multiples discussions, ont conclu que les variantes myocloniques des lipidoses cérébrales et les céroïdes-lipofuscinoses neuronales représentent la même affection.

De Léon et Elfenbein publient une observation de lipidose juvénile dystonique qui, biochimiquement et morphologiquement, ne peut se rattacher ni à une gangliosidose ni à la céroïde-lipofuscinose neuronale.

Au terme de cet exposé historique, quelques aspects plus synthétiques se dégagent. La première notion que l'on peut retenir, c'est l'importance qu'a prise d'emblée la lésion histologique. En effet, le processus cellulaire de Schaffer-Spielmeyer fut considéré comme une lésion génotypique et fut à la base de la confusion qui dura pendant une cinquantaine d'années. Pourtant Batten, en

1914, qui dans un premier temps séparait la dégénérescence cérébrale familiale avec altération maculaire de la maladie de Tay-Sachs, revenait sur sa conception primitive du fait de l'ubiquité des lésions histologiques dans les deux cas ; et le concept uniciste de l'idiotie amaurotique familiale parut solidement établi en 1923 avec Bielchowsky et Spielmeyer. Seule la notion de l'âge de début de la maladie permettait une classification éponymique. De plus, ce concept uniciste incorporait, dans le cadre des idioties amaurotiques familiales, la maladie de Niemann-Pick, la maladie de Gaucher et le Gargoylisme.

Les études cliniques et génétiques de Sjögren et Wyburn-Mason distinguèrent deux types d'idioties amaurotiques : un type infantile avec tache rouge cerise survenant chez des sujets de race juive ; un type juvénile sans prédisposition raciale s'accompagnant d'une atrophie optique et d'une rétinite pigmentaire.

Enfin, la neurochimie permit de doser les lipides accumulés, de mesurer les activités et les déficits enzymatiques et la microscopie électronique a précisé les aspects morphologiques correspondant aux diverses surcharges lipidiques. Si bien qu'actuellement la classification des idioties amaurotiques est fondée sur ces résultats Cependant, malgré ces techniques, un certain nombre d'observations échappent à toute classification.

CLASSIFICATION DES NEUROLIPIDOSES

A. — LES LIPIDES DU SYSTEME NERVEUX.

Les lipides du système nerveux font partie des membranes et ont un rôle très important dans la dynamique cellulaire, les échanges, etc. Ils sont associés dans les membranes à des protéines (lipoprotéines) et à des sucres (glycolipides). Le cerveau est l'organe qui a la teneur en lipides la plus élevée. Ces lipides du système nerveux ont un rôle structural et on ne doit pas voir normalement de dépôts graisseux dans le système nerveux. En considérant le poids sec du tissu nerveux, les lipides représentent 40 % de la substance grise et 60 % de la substance blanche, la teneur en lipides de la myéline est égale à 80 % du poids sec.

Il existe dans le système nerveux des lipides simples et des lipides complexes. Les éléments constitutifs essentiels de ces lipides sont les acides gras et les alcools.

Plusieurs types d'acides gras sont rencontrés, les uns à chaîne normale saturée (ac. palmitique, ac. stéarique), d'autres sont mono-insaturés dont la chaîne comporte une double liaison (ac. oléique). Ces trois types d'acides gras sont retrouvés dans tous les lipides. Les acides gras poly-insaturés (ac. linoléique) sont caractéristiques des glycérophosphatides. Enfin d'autres acides gras caractéristiques des sphingolipides ont une longue chaîne à 24 atomes de carbone, ils ont un rôle dans la stabilité de la myéline (ac. lignosérique, ac. nervonique, ac. cérébronique).

Trois types d'alcool entrent en jeu :

— le glycérol, constituant des glycérophosphatides ;
— la sphingosine, constituant des sphingolipides ;
— le cholestérol, qui représente 20 % des lipides cérébraux, se retrouve à l'état libre.

Les lipides simples associent du carbone, de l'hydrogène et de l'oxygène dans leurs constituants ; ce sont les triglycérides, il en existe très peu dans le tissu nerveux, et les esters du cholestérol, également en quantité très minime dans le tissu nerveux adulte ; on les rencontre dans la période de prémyélinisation du système nerveux ou lors des destructions myéliniques.

Les lipides complexes, outre le carbone, l'hydrogène et l'oxygène, sont constitués de phosphore, d'azote ou de soufre. Le nombre de molécules de carbone est supérieur à 18. On en distingue deux types :

— les glycérophosphatides ou glycérophospholipides ;
— et les sphingolipides.

a) **Les glycérophosphatides** sont divisés en deux familles :

1) Les diacylphosphatides dans lesquels le glycérol est estérifié par deux fonctions esters d'acides gras en α et β, et par une fonction ester d'acide phosphorique, pour former l'acide phosphatidique, enfin l'acide phosphorique peut être estérifié par un alcool azoté ou non (éthanolamine ou colamine, sérine, choline, inositol). On obtient ainsi plusieurs groupements :

— les phosphatidyléthanolamines } qui représentent
— les phosphatidylsérines } les céphalines
— les phosphatidylcholines qui représentent les lécithines ;
— les phosphatidylinositols qui appartiennent aux céphalines.

2) Les plasmalogènes, qui, représentant 30 % des lipides cérébraux, ont une formule voisine ; en position α du glycérol, on a un radical vinyl-éther.

Ces glycéro-phosphatides sont les composants de toutes les membranes : cellulaires, nucléaires, mitochondriales, lysosomiales.

b) **Les sphingolipides,** surtout importants dans le système nerveux, jouent cependant un rôle non négligeable dans les autres tissus. Leur alcool est la sphingosine. Certains sont azotés et phosphorés : sphingomyélines ; d'autres sont azotés non phosphorés ni soufrés : cérébrosides, gangliosides ; d'autres sont azotés soufrés : sulfatides.

Ils sont tous bâtis sur le squelette céramide, représenté par l'union de l'acide gras à la sphingosine par une liaison amide sur la fonction NH^2 de la sphingosine.

1) Les sphingomyélines : la céramide est unie par sa fonction alcool primaire à une molécule de phosphorylcholine. Les acides gras sont des acides à 24 carbone dans la substance blanche, à 18 carbone dans la substance grise.

2) Les cérébrosides : la céramide est unie au galactose au niveau de sa fonction alcool primaire par une liaison osidique qui forme un hétéroside : le galactocérébroside. Tous les cérébrosides du cerveau sont de ce type, on les rencontre surtout dans la substance blanche (myéline) et 75 % d'entre eux ont des acides gras à 24 carbone. On retrouve dans la rate des glucolipides où le glucose remplace le galactose : ce sont les glucocérébrosides.

Selon le nombre de molécules d'hexoses, on distingue des cérébrosides mono, di, tri et tétrahexosides.

3) Les sulfatides : ce sont des cérébrosides dont l'hydroxyl en 3 du galactose comporte un groupement sulfate. Il existe un rapport normal des sulfatides/cérébrosides qui est de 0.25 mais qui augmente avec l'âge.

4) Les gangliosides : ce sont des constituants des neurones qui jouent un rôle dans la transmission synaptique, mais ils jouent également un rôle dans les autres types cellulaires.

Ces gangliosides sont constitués de céramide, d'oses (glucose, galactose), de sucres aminés : l'hexosamine, en particulier la N-acétyl galactosamine, et d'un acide sialique : l'acide N-acétyl neuraminique (NANA). Il existe toute une famille d'acides sialiques; les acides sialiques sont des produits de substitution de l'acide neuraminique lui-même formé par la condensation d'acide pyruvique et de D- manosamine. Mais dans le cerveau on ne rencontre qu'un seul type d'acide sialique : le NANA. Il existe une variété de gangliosides qui ne comportent pas d'acide sialique : les asialogangliosides.

La céramide glucose (glucocérébroside) est le précurseur de tous les gangliosides. La classification des gangliosides est fonction du nombre d'acides sialiques, de la présence ou de l'absence de l'hexosamine, du nombre de molécules de galactose.

On distingue ainsi :

Les gangliosides monosialiques :

GM 3 céramide - glucose - galactose - NANA

GM 2 céramide - glucose - galactose - N-acétyl-galactosamine
|
NANA

GM 1 céramide - glucose - galactose - N-acétyl - galactosamine -
|
galactose
NANA

Les gangliosides disialiques :

GD1A : céramide-glucose-galactose-N-acétyl-galactosamine-
|
galactose-NANA
NANA

GD1B : céramide-glucose-galactose-N-acétyl-galactosamine-
|
galactose
NANA-NANA

Les gangliosides trisialiques :

GT1 : céramide-glucose-galactose-N-acétyl-galactosamine-
|
galactose-NANA
NANA-NANA

B. — DEGRADATION DES SPHINGOLIPIDES.

Elle comporte encore beaucoup d'inconnues. Elle paraît se faire dans les lysosomes.

a) **Pour la sphingomyéline :**

Il y a libération de la molécule de phosphorylcholine par la sphingomyélinase qui est une hydrolase. Cet enzyme est absent dans la maladie de NIEMANN-PICK.

b) **Pour les cérébrosides :**

Leur dégradation est assurée par des enzymes spécifiques : les cérébrosides galactosidases et cérébrosides glucosidases ; ces enzymes font défaut dans la maladie de GAUCHER.

c) **Pour les sulfatides :**

Les sulfatides sulfatases clivent les groupements sulfates des sulfatides pour redonner des cérébrosides.

On dose biochimiquement des arylsulfatases A B et C, c'est l'arylsulfatase A qui est l'équivalent de la sulfatide sulfatase et qui fait défaut dans la Leucodystrophie Métachromatique..

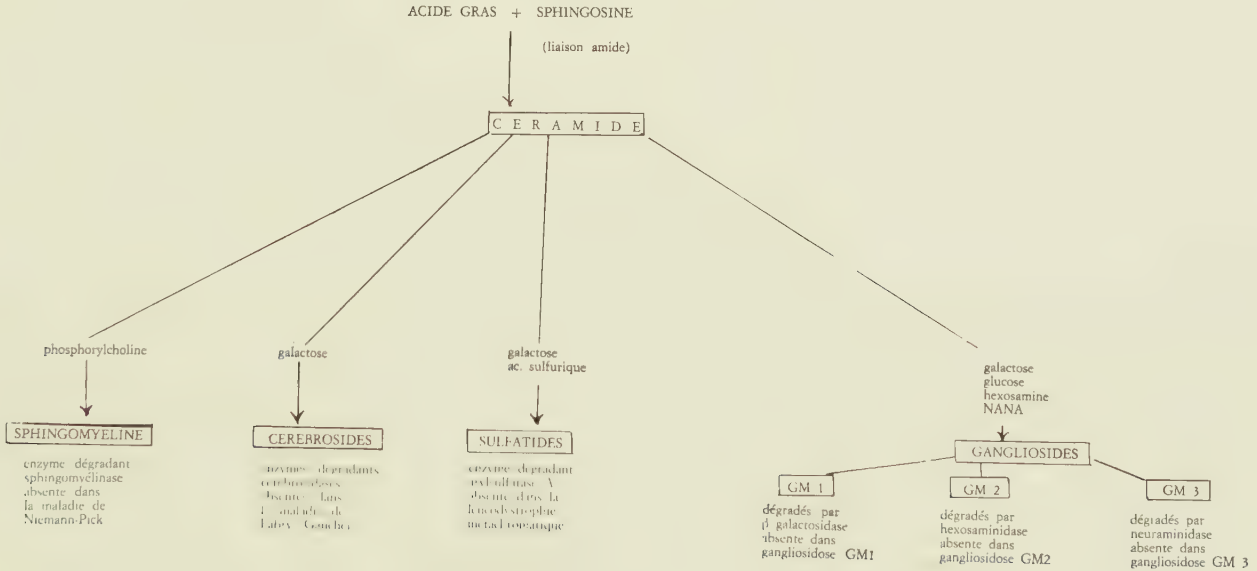
d) **Pour les gangliosides :**

Les problèmes sont extrêmement complexes.

L'acide N-acétyl-neuraminique est clivé par une neuraminidase qui semble faire défaut dans la gangliosidose GM 3.

Les hexosamines sont libérées par une hexosaminidase, mais il existe au moins deux groupes d'isoenzymes de l'hexosaminidase. C'est l'hexosaminidase qui fait défaut dans les gangliosidoses GM 2 de type II et III. Le déficit est moins sûr dans la gangliosidose GM 2 type I ou maladie de TAY-SACHS.

Le galactose est libéré par une β-galactosidase qui fait défaut dans les gangliosidoses GM 1.


ACIDE GRAS + SPHINGOSINE
(liaison amide)
C E R A M I D E
phosphorylcholine
galactose
galactose
ac. sulfurique
galactose
glucose
hexosamine
NANA
SPHINGOMYELINE
enzyme dégradant
sphingomyélinase
absente dans
la maladie de
Niemann-Pick
CEREBROSIDES
SULFATIDES
enzyme dégradant
GANGLIOSIDES
GM 1
dégradés par
β galactosidase
absente dans
gangliosidose GM1
GM 2
dégradés par
hexosaminidase
absente dans
gangliosidose GM2
GM 3
dégradés par
neuraminidase
absente dans
gangliosidose GM 3

C. — LES NEUROLIPIDOSES.

(d'après Fredrickson et Svennerholm, Lowenthal et Zeman)

I. — LES SPHINGOLIPIDOSES

1° Glucosylcéramidoses.

a) Gangliosidoses

* *Gangliosidose à GM 1 :*

– gangliosidose généralisée ;
– lipidose neuroviscérale familiale ;
– maladie de Landing.

Type I — maladie de Tay-Sachs, avec participation viscérale ;

– pseudo-Hurler :

• accumulation de ganglioside GM 1 dans le S.N.C., le foie, la rate,
• accumulation de muco-polysaccharide (kératan-sulfate) dans le foie, la rate,
• déficit en bêta-galactosidase par absence des iso-enzymes thermostables et thermolabiles.

Type II — idiotie amaurotique familiale infantile tardive (Bielchowsky-Jansky) ;

— lipidose systémique infantile tardive :

• accumulation du ganglioside GM 1 dans le S.N.C.,
• accumulation d'hématoside dans la rate (GM 3),
• déficit en bêta-galactosidase (mais isoenzymes inconnus).

* *Gangliosidose à GM 2 :*

Type I — idiotie amaurotique familiale infantile, maladie de Tay-Sachs classique :

• accumulation du ganglioside GM 2 dans le S.N.C.,
• activité normale ou même augmentée de l'hexo-saminidase, mais absence totale de son composant anodal (isoenzyme A).

Type II — maladie de Tay-Sachs avec accumulation de globoside dans les viscères (type Sandhoff) ;

- accumulation du ganglioside GM 2 dans le S.N.C.,
- accumulation de globoside dans le rein, le foie, la rate, le S.N.C. ;
- déficit en bêta-D-N-hexosaminidase avec absence totale de ses deux composants (isoenzymes A et B).

Type III — idioties amaurotiques familiales infantile et juvénile :

- accumulation du ganglioside GM 2 dans le S.N.C.
- déficit partiel en hexosaminidase avec isoenzyme cathodal actif et isoenzyme anodal très réduit (composant A).

* *Gangliosidose à GM 3 :*

Décrite comme maladie de Niemann-Pick avec stockage neuronal en glycolipides acides :

- accumulation du ganglioside GM 3,
- déficit probable en neuraminidase.

* *Gangliosidose à GD 3 :*

Idiotie amaurotique familiale congénitale :

- accumulation du ganglioside GD 3,
- déficit enzymatique inconnu.

b) Glucosylcérébrosidoses : Maladie de Gaucher ; Glucosylcéramidose.

* *Forme aiguë du nourrisson avec atteinte nerveuse :*

- accumulation de glucocérébrosides dans le S.N.C., le foie, la rate,
- déficit en glucocérébrosidase.

* *Forme juvénile avec signes neurologiques :*

- pas d'accumulation de glucocérébrosides dans le S.N.C., mais accumulation dans le foie, la rate,
- déficit en glucocérébrosidase.

* *Forme chronique, adulte, sans atteinte cérébrale :*

- accumulation de glucocérébrosides, surtout dans la rate,
- déficit en glucocérébrosidase.

2° **Galactosylcéramidoses.**

a) Digalactosylcéramidose : Maladie de Fabry ;
Angiokératose diffuse :

- accumulation de céramide-trihexosides et de digalactosyl-céramides dans : le rein, le foie, la rate, les ganglions lymphatiques, l'intestin,
- déficit en céramide trihexosidase.

b) Galactosylcérébrosidose : Leucodystrophie à cellules globoïdes ;
Maladie de Krabbe :

- augmentation des céramide-dihexosides et trihexosides dans le S.N.C., les nerfs périphériques,
- déficit en cérébroside sulfotransférase empêchant l'anabolisme des sulfatides, ou en galactocérébroside - β-galactosidase empêchant le catabolisme des galactocérébrosides.

c) Sulfatidose : Leucodystrophie métachromatique ;
Maladie de Scholz-Greenfield :

- accumulation de sulfatides dans le S.N.C., le nerf périphérique, le foie, le rein ;
- accumulation des muco-polysaccharides dans formes particulières (chondroïtine-sulfate, héparinite-sulfate) ;
- déficit en arylsulfatase A. En arylsulfatase B et C dans les formes avec muco-polysaccharidose.

3° **Phosphorylcéramidoses.**

Lipidose juvénile à sphingomyéline.
Maladie de Niemann-Pick.

* Forme infantile classique à évolution rapide. Type A de Crocker :

- accumulation de sphingomyéline et de cholestérol au niveau du S.N.C. et de tous les viscères ;
- déficit en sphingomyélinase.

* Forme viscérale chronique sans participation du système nerveux central. Type B de Crocker :

  - accumulation de sphingomyéline et de cholestérol dans les viscères ;
  - déficit en sphingomyélinase.

* *Forme infantile avec participation nerveuse retardée type C de Crocker.*

  - accumulation de sphingomyéline moindre ou absente dans le S.N.C. ;
  - pas de déficit en sphingomyélinase.

* La variété Nouvelle-Ecosse. Type D de Crocker :

  - accumulation de cholestérol plus que de sphingomyéline dans le S.N.C., les viscères ;
  - activité subnormale de la sphingomyélinase.

4° **Céramidose.**

Lipogranulomatose de Farber :

- accumulation de céramide libre dans les viscères, de gangliosides dans les nodules sous-cutanés ;
- déficit enzymatique inconnu. Activité normale de la céramidase dans les tissus.

5° **Cytosidose ou lactosylcéramidose.**

- accumulation de lactosylcéramide (cytoside) dans la rate, nature inconnue de la surcharge neuronale ;
- déficit enzymatique inconnu. Absence de conversion du cytoside en glucosylcérébroside

II. — LES ACCUMULATIONS DE LIPIDES SIMPLES

1° **La maladie de Refsum.**

- accumulation des esters de l'acide phytanique dans : le plasma, les globules rouges, les viscères, les muscles striés, les nerfs périphériques;
- déficit en phytanique-oxydase.

2° **La maladie de Wolman.**

- accumulation d'esters du cholestérol et de glycérides dans le foie, la rate, et parfois dans le S.N.C. ;
- déficit d'un enzyme lysosomial : la cholestérol-estérase ?

3° **La xanthomatose cérébrotendineuse.**

- accumulation d'esters du cholestérol dans le S.N.C. et de cholestérol dans le tendon d'Achille, le tendon rotulien ;
- déficit des enzymes hépatiques dégradant le cholestanol en acide allocholique.

III. — LES HYPOLIPOPROTEINEMIES

1° **L'abétalipoprotéinémie :**

Syndrome de Bassen-Kornzweig ou acanthocytose :

- pas d'accumulation lipidique dansle S.N.C. ;
- accumulation de triglycérides dans les entérocytes (malabsorption) ;
- défaut de synthèse de la protéine nécessaire à la formation des chylomicrons.

2° **Le déficit familial en alpha lipoprotéine :**

Maladie de Tangier :

- pas d'accumulation lipidique dans le S.N.C. ;
- accumulation de cholestérol dans les amygdales, la muqueuse pharyngée, le foie, la rate, les ganglions lymphatiques, la muqueuse rectale ;
- cause inconnue.

IV. — LES SURCHARGES DOUBLES

1° **Les mucopolysaccharidoses**

avec thésaurismose lipidique du S.N.C. : gargoylisme :

— Maladie de Hurler. Type I de Mc Kusick ;
— Maladie de Hunter. Type II de Mc Kusick ;
— Maladie de Sanfilippo. Type III de Mc Kusick :

- accumulation en dermatansulfate dans la peau et certains tissus conjonctifs ; en héparansulfate dans les poumons, l'aorte, le foie, le le S.N.C. ; en gangliosides monosialiques, essentiellement GM2 et GM3, dans le S.N.C. ;
- déficit enzymatique en bêtagalactosidase.

2° Les formes apparentées des muco-polysaccharidoses sans excrétion anormale de MPS acides dans les urines.

a) Fucosidose de Durand-Philippart

et « I- cell disease » de Leroy :

- accumulation de muco-polysaccharides, fucose et glycolipides dans le foie, le rein, le S.N.C. (ganglioside GM1 contenant du fucose) ;
- déficit en α-L fucosidase (enzyme lysosomial).

b) Lipomucopolysaccharidose de Spranger

- accumulation de muco-polysaccharides dans le foie ;
- accumulation de glycolipides dans le S.N.C. ;
- pas de déficit enzymatique connu.

V. — LES AUTRES NEUROLIPIDOSES

1° **La lipidose à céphaline.**

- accumulation de céphaline dans la rate, le foie, le S.N.C. ;
- altération enzymatique inconnue.

2° **La céroïde-lipofuscinose neuronale.**

Décrite sous diverses appellations :

— Idiotie amaurotique infantile tardive de Jansky-Bielchowsky ;
— Maladie de Batten-Mayou ;
— Dégénérescence cérébro-maculaire ;
— Idiotie amaurotique juvénile ;
— Maladie de Spielmeyer-Vogt ;
— Maladie de Spielmeyer-Sjögren ;
— Maladie de Batten ;
— Maladie de Kufs ;
— Variante myoclonique des lipidoses cérébrales :

- accumulation de lipopigments (lipofuscine ou céroïde) dans le S.N.C. ;
- déficit enzymatique inconnu.

3° **Lipidoses atypiques.**

- accumulation de dépôts de type lipidique ;
- aucun déficit enzymatique reconnu.

RAPPORTS DE NOS OBSERVATIONS

Cas nº 1 : M... S...

A. — HISTOIRE CLINIQUE

Il s'agit d'un enfant tunisien né le 8 mai 1959, adressé à M. le Pr Gastaut, à Marseille, pour des crises convulsives et des myoclonies. L'enfant est hospitalisé au centre Saint-Paul, le 27 mars 1968, pour un bilan et la recherche d'un traitement.

L'histoire de la maladie de cet enfant semble avoir évolué en deux temps.

Après une grossesse normale, l'enfant est né à terme, mais débile ; son poids de naissance était très faible (1,400 kg), et il présentait un ictère dont la durée ne peut être précisée. Les groupes sanguins ont été étudiés, il n'y avait pas d'incompatibilité fœto-maternelle. L'enfant a été nourri au sein jusqu'à l'âge de 2 ans.

Entre 4 et 5 ans, un retard du développement psychomoteur apparaît, avec une démarche hésitante, mais les gestes semblent précis. L'élocution est mauvaise, la parole un peu explosive. Quelque temps avant l'apparition des crises convulsives, pendant une période qui n'a pu être précisée, le père aurait remarqué que l'enfant tombait facilement et que ces chutes se produisaient au cours d'accès de rire prolongé. Il existait peut-être, au cours de la chute, un trouble de la conscience. Mais jusqu'à l'âge de 9 ans, il n'y a eu aucun phénomène paroxystique, aucune convulsion.

C'est au mois de janvier 1968 que les crises convulsives débutent. Il s'agit pour la première fois d'une crise tonicoclonique droite précédée par un cri de durée brève, inférieure à une minute, suivie d'un déficit moteur droit et d'un sommeil postcritique. Ce n'est qu'après cette première crise qu'apparaissent des secousses myocloniques parcellaires et segmentaires prédominant aux extrémités. Ce sont des myoclonies d'action extrêmement fréquentes qui ne cessent qu'au repos complet et pendant le sommeil. A partir de cette date, l'enfant présente des crises hebdomadaires qui peuvent ou non débuter par une adversion de la tête et des yeux vers la droite avec déviation de la bouche également vers la droite, et parfois même une adversion droite de tout le corps, mais les mouvements qui suivent sont bilatéraux et intéressent les quatre membres. Aucun épisode tonique paroxystique n'a été remarqué.

Depuis le début des crises, progressivement, les parents ont constaté :

- Une détérioration avec régression complète du langage parlé, seule est conservée la compréhension des phrases simples ;
- Des troubles de la déglutition, avec perte du réflexe de toux ;
- Une somnolence diurne, bien que l'enfant dorme la nuit.

Aucune thérapeutique n'a été entreprise en Tunisie.

Sur le plan familial, il faut remarquer que les parents sont cousins germains, qu'un frère est décédé quelques années auparavant dans des conditions que nous ignorons, qu'une sœur de 3 ans est « difficile ». Les deux autres enfants, un garçon de 11 ans et une fille de 7 ans ont un développement normal. Il n'y aurait pas dans la famille d'antécédents épileptiques.

A son entrée au centre Saint-Paul, l'enfant présente un état général précaire, il est enrhumé, très amaigri, avec une amyotrophie prédominant au niveau des cuisses. Les membres supérieurs sont en adduction et demi-flexion, les doigts sont fléchis. Les membres inférieurs restent étendus ou prennent la même position.

Il existe un myoclonus permanent des extrémités prédominant au niveau des mains, quelques rares secousses segmentaires au niveau des cuisses, des muscles du tronc, de la houppe du menton et du visage. Bien que l'enfant bouge peu, on a l'impression que les secousses sont accentuées par les mouvements. La mobilisation passive est difficile du fait d'une spasticité généralisée pyramido-extrapyramidale prédominant à gauche. Les réflexes rotuliens et achilléens sont vifs des deux côtés avec un clonus du pied gauche. Le cutané plantaire est en extension à droite, plus difficile à préciser à gauche. Il existe un pied creux bilatéral. Aux membres supérieurs les réflexes ostéotendineux sont vifs. Le voile du palais discrètement parétique.

Le reste de l'examen met en évidence un subictère conjonctival, un foie un peu augmenté de volume, des urines foncées.

L'enfant ne peut s'alimenter seul, une alimentation par sonde gastrique est nécessaire. Une antibiothérapie est instituée.

Le 28 mars, l'enfant fait une crise généralisée, analogue aux précédentes.

Le 29 mars, il présente encore 3 crises, les unes à prédominance D., les autres à prédominance G. Les crises disparaissent avec 10 cg de Gardénal.

Le 30 mars, au cours de l'encéphalographie gazeuse, les troubles respiratoires s'aggravent.

Le 1er avril, les myoclonies ne sont plus observées, le syndrome pyramidal bilatéral prédomine à gauche, le syndrome ictérique a disparu.

Le 3 avril, la biopsie cérébrale est pratiquée.

Après 3 jours pendant lesquels l'état reste stationnaire, on note une nette aggravation des troubles de la respiration et de la déglutition, une obnubilation progressive, mais il n'y a pas de crises épileptiques ni de myoclonies.

Le 8 avril, les troubles persistent, il existe une rigidité bilatérale avec attitude spontanée des membres inférieurs en flexion, douloureux à la mobilisation. Sur la demande de son père, l'enfant est transféré à Tunis où il meurt quelques jours plus tard.

B. — SUR LE PLAN PARACLINIQUE

La numération formule est normale. Il n'y a pas de lymphocytes vacuolisés.

L'aminoacidurie est de 126 mg/l, soit 30,2 mg/24 h.

Le test de métachromasie urinaire est négatif.

La chromatographie bidimensionnelle en couche mince des acides aminés donne un résultat normal.

La recherche de virus par inoculation sur cellules de rein de singe reste négative.

Les réactions de fixation du complément montrent :

— une positivité au 1/20 pour l'herpès;
— une négativité pour la rougeole.

La chromatographie en couche mince des lipides du sérum montre une tache importante correspondant aux sulfatides.

L'électrophorèse du L.C.R. en gel de gélose donne :

6,3 % de préalbumine
77 % d'albumine
3,5 % d'α_1
3,2 % d'α_2
6,1 % de β
3 % de τ
0,9 % de γ

Les F.O. n'ont montré qu'un aspect de choroïdose myopigène sans tache rouge cerise.

L'encéphalographie gazeuse du 29 mars 1968 met en évidence un aspect normal du 4e ventricule et des citernes de la fosse postérieure, par contre une dilatation des ventricules latéraux assez marquée, témoignant d'une importante atrophie corticale.

L'évolution électroencéphalographique :

Le 5 mars 1968 : activité de fond θ δ bilatérale, plus lente à gauche qu'à droite et quelques décharges de pointes-ondes dans la région temporale droite.

Le 27 mars 1968 : activité de fond θ δ bilatérale, anomalies irritatives bifrontales avec existence d'un foyer irritatif frontal droit.

Le 28 mars 1968 : les tracés sont toujours ralentis, mais le foyer droit a disparu, apparition d'anomalies centrales gauches à type de pointes et quelques décharges de pointes-ondes lentes bifrontales beaucoup moins nombreuses.

A l'E.M.G., au niveau des muscles segmentaires : nombreuses myoclonies sans correspondance avec l'E.E.G.

Sous sommeil : ralentissement des tracés : δ bilatéral. Il n'y a pas de phases différenciées ; quelques décharges de pointes-ondes bifrontales beaucoup moins nombreuses que lors des tracés d'éveil, les myoclonies disparaissent. Il existe, tout au long du sommeil, de nombreuses anomalies à type de pointes et parfois pointes-ondes prédominant à gauche. La survenue d'une crise généralisée débute par une phase tonique s'accompagnant sur l'E.E.G. d'un rythme recrutant à 10 c/s, suivie d'une phase de clonies avec pointes-ondes généralisées. Cette phase est suivie d'ondes lentes et d'une dépression de l'électrogenèse. Elle est de longue durée (4'). Après les crises, il persiste des pointes lentes centrales gauches surtout.

Avant l'E°, les tracés ont montré, sur des rythmes de fond très lents, quelques décharges de pointes-ondes dégradées dans les deux régions antérieures, mais surtout des pointes droites et gauches asynchrones (sommeil). Après l'E°, disparition des pointes et souffrance cérébrale diffuse avec δ bilatéral.

Le 2 avril 1968 : altération cérébrale diffuse θ δ très importante, peut-être postencéphalographie gazeuse. Disparition des anomalies irritatives.

Le 8 avril 1968 : l'activité de fond s'est relativement accélérée, il n'y a toujours pas d'anomalies irritatives.

C. — **EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE** (NP 70/68 E)

MATERIEL ET METHODES

Une biopsie cérébrale a été pratiquée dans la région frontale droite. Pour la microscopie, un fragment a été fixé dans le formol et inclus en paraffine. Diverses colorations ont été pratiquées : hématéine-éosine, crésyl violet, P.A.S., soudan noir B, luxol fast blue, et réaction de SCHMORL.

Pour la microscopie électronique, un fragment biopsique a été fixé dans une solution de glutaraldéhyde à 6 % dans le tampon Sorensen, placé pendant une heure dans le tampon Sorensen-sucrose à 0,2 M ; et postfixé à l'acide osmique à 1 % dans le tampon Sorensen, puis déshydraté dans l'alcool éthylique, inclus en araldite et coupé à l'ultramicrotome Reichert. Les grilles colorées par l'acétate d'uranyl plomb ont été examinées au microscope Philips EM 300.

RESULTATS

L'examen histologique (fig. 2b) avec les colorations courantes met en évidence une raréfaction neuronale modérée et diffuse, avec une désorganisation de la cytoarchitectonie. Le caractère le plus intéressant est représenté par une thésaurismose neuronale et gliale. Une réaction gliale astrocytaire et microcytaire peu intense est également notée. La plupart des neurones sont distendus par la surcharge, les noyaux ne sont pas excentrés, mais la substance accumulée refoule les corps de Nissl à la périphérie des cellules. De très rares neurones ont un aspect utriculaire analogue à celui que l'on rencontre dans la maladie de TAY-SACHS. Avec ces colorations, la surcharge est finement granulaire (fig. 2c), plus ou moins dense, faiblement colorée en rose par l'hématéine-éosine, en bleu avec le crésyl violet. Les parois vasculaires et les cellules péricytaires ne présentent aucune anomalie particulière.

Les réactions histochimiques ont été pratiquées sur des coupes en paraffine. La surcharge est irrégulièrement positive par la coloration au P.A.S. Les petits granules se colorent en gris avec le soudan noir B. Le luxol fast blue donne une coloration plus ou moins intense selon les cellules. La réaction de SCHMORL est négative.

Enfin, l'examen au microscope à rayons ultraviolets ne montre aucune autofluorescence de la substance accumulée comme pour la céroïde ou lipofuscine.

D. — ETUDE ULTRASTRUCTURALE

1) ETUDE ANALYTIQUE

La thésaurismose se compose de plusieurs éléments dont la fréquence varie. Les plus abondants sont représentés par des « corps lamellés », osmiophiles irrégulièrement arrondis ou ovalaires, mesurant en moyenne 0,6 μ (fig. 3b). Ils sont limités à leur périphérie par 2 ou 3 couches de lamelles concentriques plus ou moins accolées, alternant des lignes pâles périphériques, des lignes denses et des espaces clairs. Les lignes pâles mesurent environ 21,2 Å, l'espace clair 21,5 Å et la ligne dense 26,5 Å. La périodicité de l'ensemble étant de 48Å (fig. 5c et fig. 6ab).

Leur contenu est variable : soit réduit à quelques amas granuleux, peu denses, avec parfois 1 ou 2 vésicules ; soit, et c'est plus souvent le cas, il comporte un ou plusieurs noyaux centraux, séparés des lamelles périphériques par un espace clair (fig. 5ab). Ce noyau est soit granuleux, soit amorphe, il est lui-même limité par un enroulement membranaire de 2 ou 3 lamelles identiques à celles de la périphérie et en continuité avec elles. Sur cette structure de base, il y a de très nombreuses variations, si bien qu'aucun de ces corps n'est strictement identique. Parfois, par endroits, on peut noter des accolements au niveau des membranes périphériques. Un autre élément de la surcharge est représenté par des « corps cytoplasmiques complexes » (fig. 7abc), plus volumineux de 1,4 à 3 μ ; ils paraissent limités par une membrane externe, ils contiennent une matrice modérément ou très dense aux électrons, formée d'un matériel amorphe ou finement granuleux ou contenant des débris membraneux lamellaires.

Au sein de cette matrice, deux éléments peuvent être individualisés :

Des vésicules, limitées par une double membrane, à contenu granuleux ; la taille de leurs grains est supérieure à celle de la composante granuleuse de la matrice ;

Des images arrondies, peu denses, non limitées, comparables à la composante claire de la lipofuscine.

Enfin, de très nombreux corps denses, de type lysosomial, participent à la surcharge. Ils sont limités par une simple membrane, leur taille varie de 0,3 à 8 μ. Ils sont de forme arrondie ou ovalaire. Leur contenu est le plus souvent homogène, amorphe, plus rarement granuleux.

D'exceptionnels corps zébrés de 0,3 à 0,4 μ sont visibles.

Les éléments les plus fréquents de cette surcharge nous paraissent être les corps lamellés ; viennent ensuite les corps denses de type lysosomial, et à un degré moindre les corps cytoplasmiques complexes. Les corps zébrés sont beaucoup plus rares. Aucun corps lipofuscinique typique n'a été noté.

2) ETUDE TOPOGRAPHIQUE

a) **Au niveau des neurones et des prolongements.**

Les 2/3 des neurones examinés ont une surcharge de leur péricaryon (fig. 3a) représentée par des « corps lamellés » tassés les uns contre les autres, repoussant souvent le noyau et les neurotubules en périphérie. Dans le 1/3 restant des neurones, la surcharge est représentée par des corps cytoplasmiques complexes, moins nombreux et plus dispersés, ne refoulant pas le noyau ni les neurotubules. Les corps zébrés ne sont rencontrés que dans les péricaryons neuronaux.

Dans les prolongements neuronaux non myélinisés (fig. 9a), la surcharge réalise des dilatations (type torpédo) constituées par des corps lamellés et des corps denses de type lysosomial. Ailleurs, dans des prolongements moins dilatés et des axones myélinisés, les corps denses de type lysosomial prédominent ou même représentent le seul élément de la surcharge. Au niveau des synapses (fig. 9b), seul le sac postsynaptique est affecté : il est souvent très dilaté et comporte une surcharge mixte.

Modification des organelles : les mitochondries sont le plus souvent refoulées en périphérie de la surcharge, plus rarement regroupées au centre. Quelques images de dystrophie axonale sont rencontrées. Il n'y a pas de modifications très notables au niveau des autres organelles.

b) **Les cellules gliales** sont beaucoup moins atteintes que les neurones. La surcharge diffère sensiblement. Les astrocytes sont le siège de débris et de corps myéliniques complexes. Dans les cellules microgliales, des corps lipidiques de grande taille (3 μ) occupent le péricaryon et ont une structure complexe.

Dans les parois vasculaires, la surcharge n'intéresse que les endothélia et comporte de rares corps lamellés de 0,5 à 0,6 μ.

E. — EXAMEN NEUROCHIMIQUE

Le matériel a été conservé dans le formol à 10 % pendant 1 an, puis rincé abondamment à l'eau distillée.

Il n'a pas été possible de séparer la substance blanche et la substance grise, et leurs proportions sont inconnues.

On a procédé à une extraction de routine et à un fractionnement des composants majeurs.

Les lipides totaux (fig. 1a) ont été dissous dans 0,2 ml de chloroforme méthanol (2 : 1) :

— La phase inférieure contient les protéolipides et tous les lipides sauf les gangliosides ;

— La phase supérieure méthanol aqueuse contient les petites molécules solubles dans l'eau et les gangliosides.

a) Une chromatographie en couche mince semi-quantitative a été réalisée avec 0,05 ml sur la phase inférieure.

Résultats : diminution importante des phospholipides, en particulier les phospholipides éthanol-amines, comme cela est habituel dans les échantillons fixés au formol. Mais il n'y a pas d'augmentation anormale d'une fraction lipidique.

b) La détermination de l'acide N-acétyl neuraminique dans la phase supérieure ne montre pas d'augmentation anormale.

c) Les gangliosides sont analysés dans la phase supérieure dissoute dans le chloroforme-méthanol-2,5 N-ammoniaque (60 : 40 : 9) et révélés par le résorcinol. Les deux gangliosides à migration rapide (GM2 et GM3) sont en quantité supérieure à la normale, ce qui représente une anomalie non spécifique mais typique des cas de lipidose juvénile, de maladie de NIEMANN-PICK, etc.

En conclusion :

pas d'anomalies des lipides totaux ;

anomalie non spécifique de la chromatographie des gangliosides sans augmentation de leur taux global.

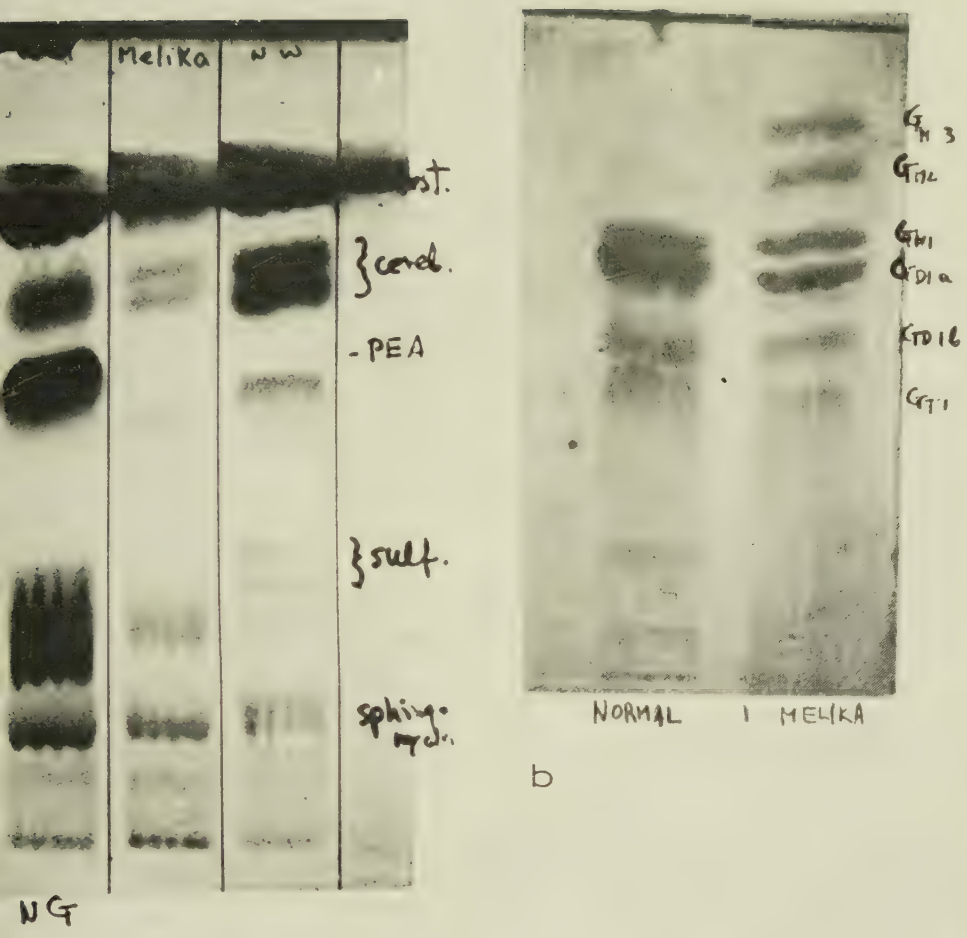


Fig.1

Figure 1

a) Chromatographie en couches minces des lipides complexes du tissu nerveux. Aucune modification quantitative des lipides examinés, compte tenu de la fixation formolée du fragement.

(NG = chromatographie de la substance grise témoin)
(NW = chromatographie de la substance blanche témoin).
(P.E.A. = phospholipides éthanol amines)
b) Chromatographie en couches minces des gangliosides.

Les deux gangliosides à migration rapide (GM 2 et GM 3) sont en quantité légèrement supérieurs à la normale ; anomalie non spécifique, rencontrée dans les lipides juvéniles.

Figure 2

a) (Obs. 2) Dilatation piriforme des neurones corticaux (Coloration crésyl-violet).

b) (Obs. 1) Distension piriforme des neurones et excentration nucléaire (Coloration : hématéine-éosine).

c) (Obs. 2) Caractère granuleux de la surcharge neuronale (Coloration : hématéine-éosine).

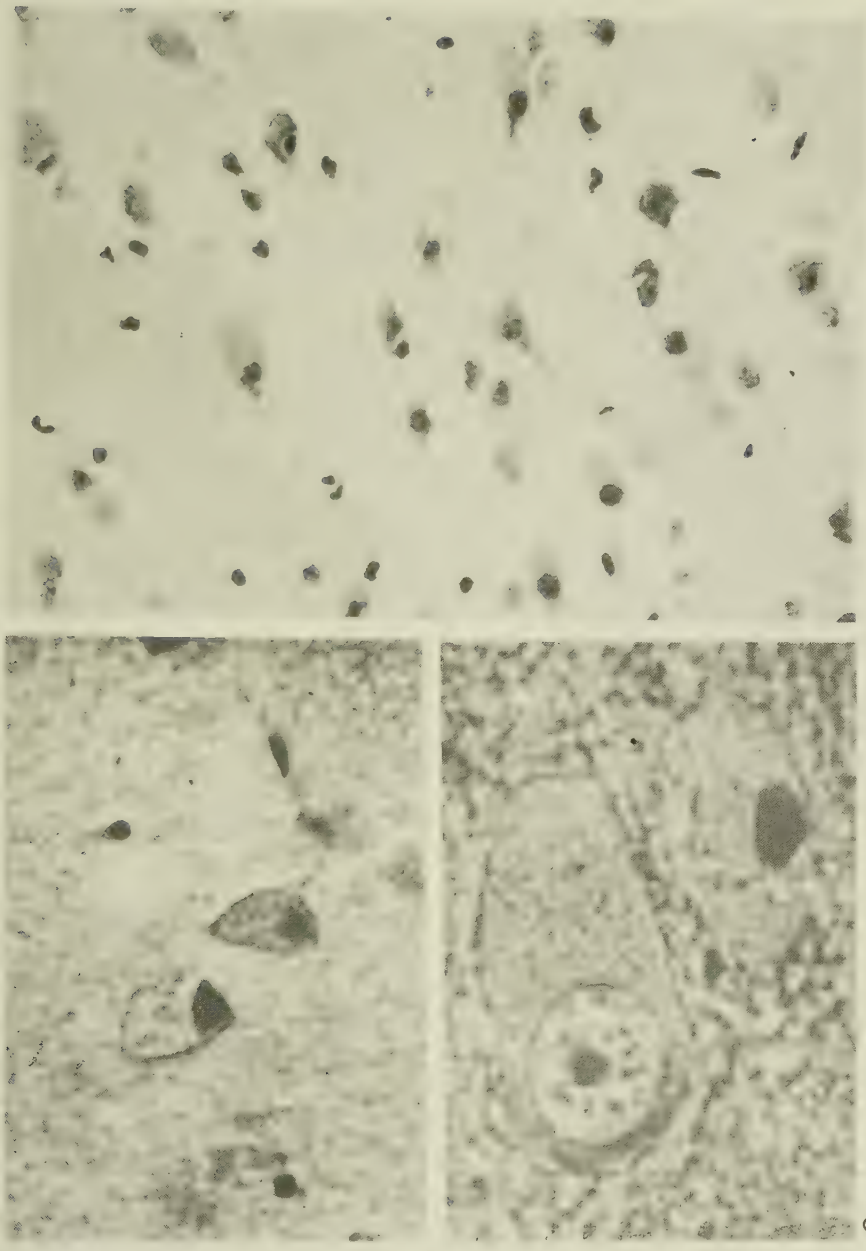


Fig.2

Figure 3

(Observation 1)

a) Aspect de la surcharge neuronale : distension cytoplasmique par une accumulation de corps lamellés. Les corps complexes sont plus rares, les mitochondries sont refoulées en périphérie de la surcharge. X = 9.100.

b) Portion de cytoplasme neuronal occupée par des corps lamellés osmiophiles dont certains sont pluricentriques. X = 17.200.

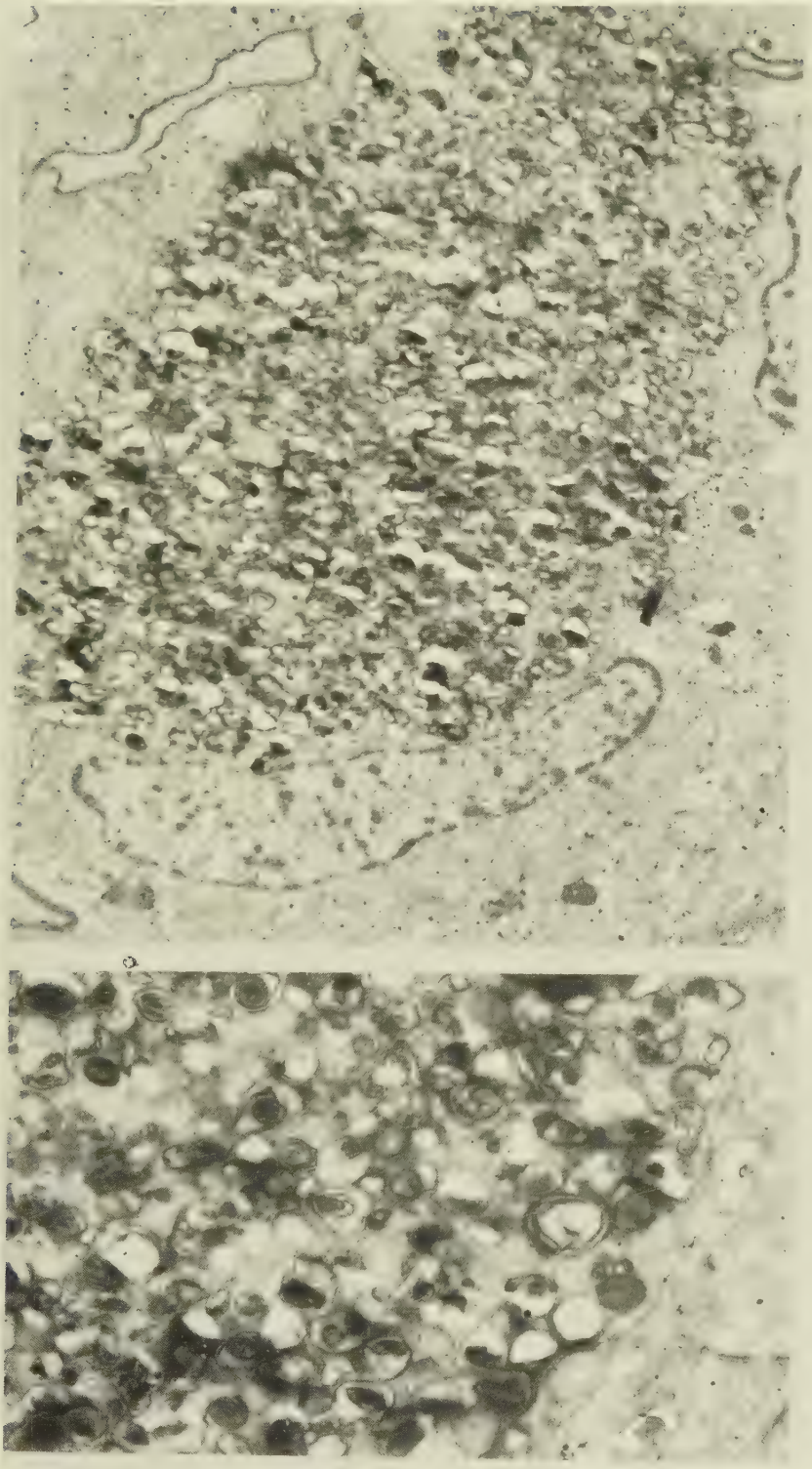


Fig.3

Figure 4

(Observation 2)

a) Aspect de la surcharge dans un péricaryon neuronal. Corps lamellés, corps complexes et rares inclusions lipofusciniques. X = 10.500.

b et c) Détail des corps lamellés qui paraissent très hétérogènes dans l'épaisseur des membranes et dans leur contenu. X = 22.300.

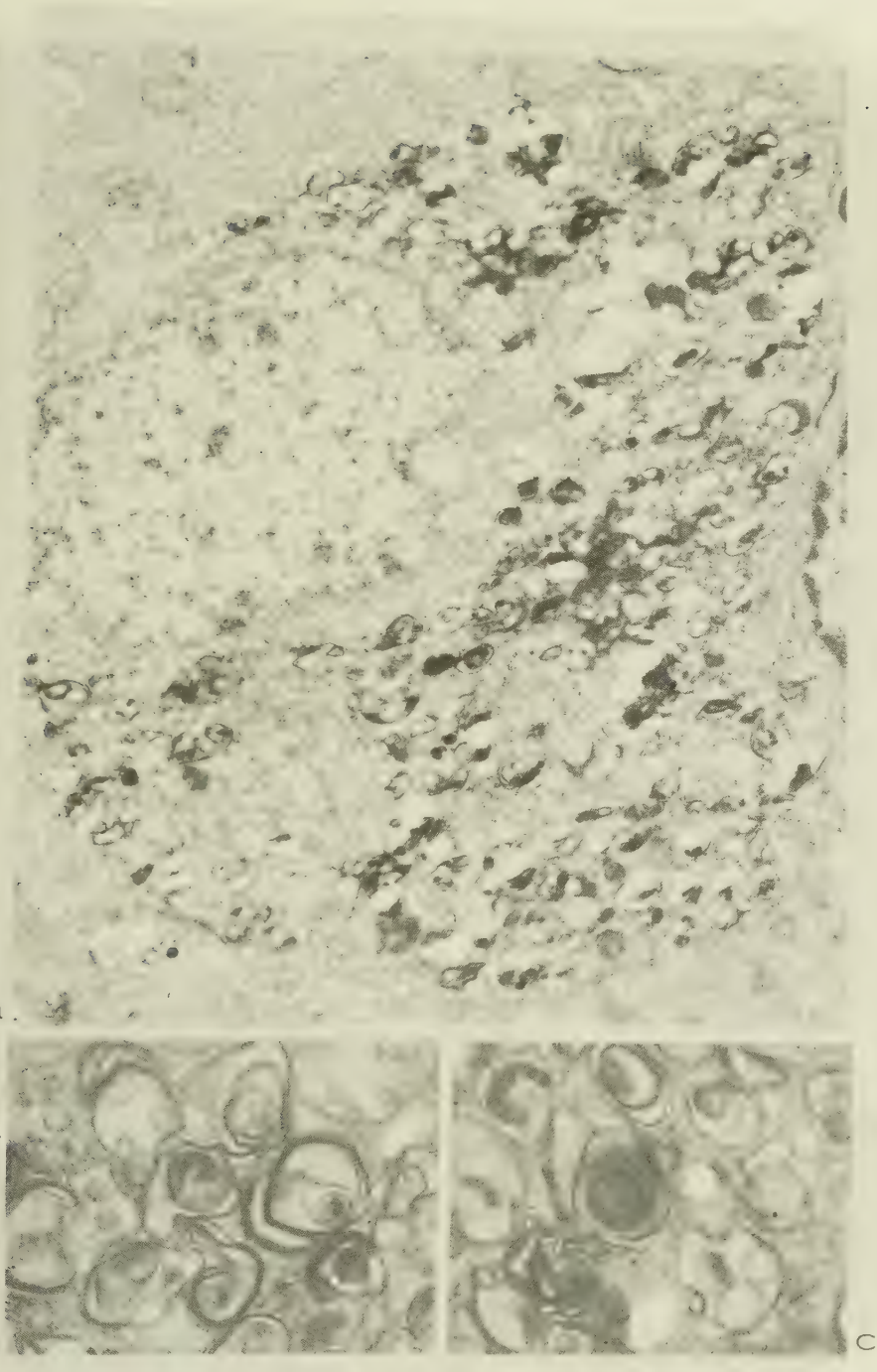


Fig.4

Figure 5

a et b) Corps lamellés comportant des assises périphériques pseudo-myéliniques en continuité avec des amas membraneux limitant un noyau à contenu variable. Noter les plages claires, irrégulières séparant les lamelles internes et externes. X = 80.500.

c) Détail : périodicité identique des enroulements externes et internes : 26,5 A°. X = 175.000.

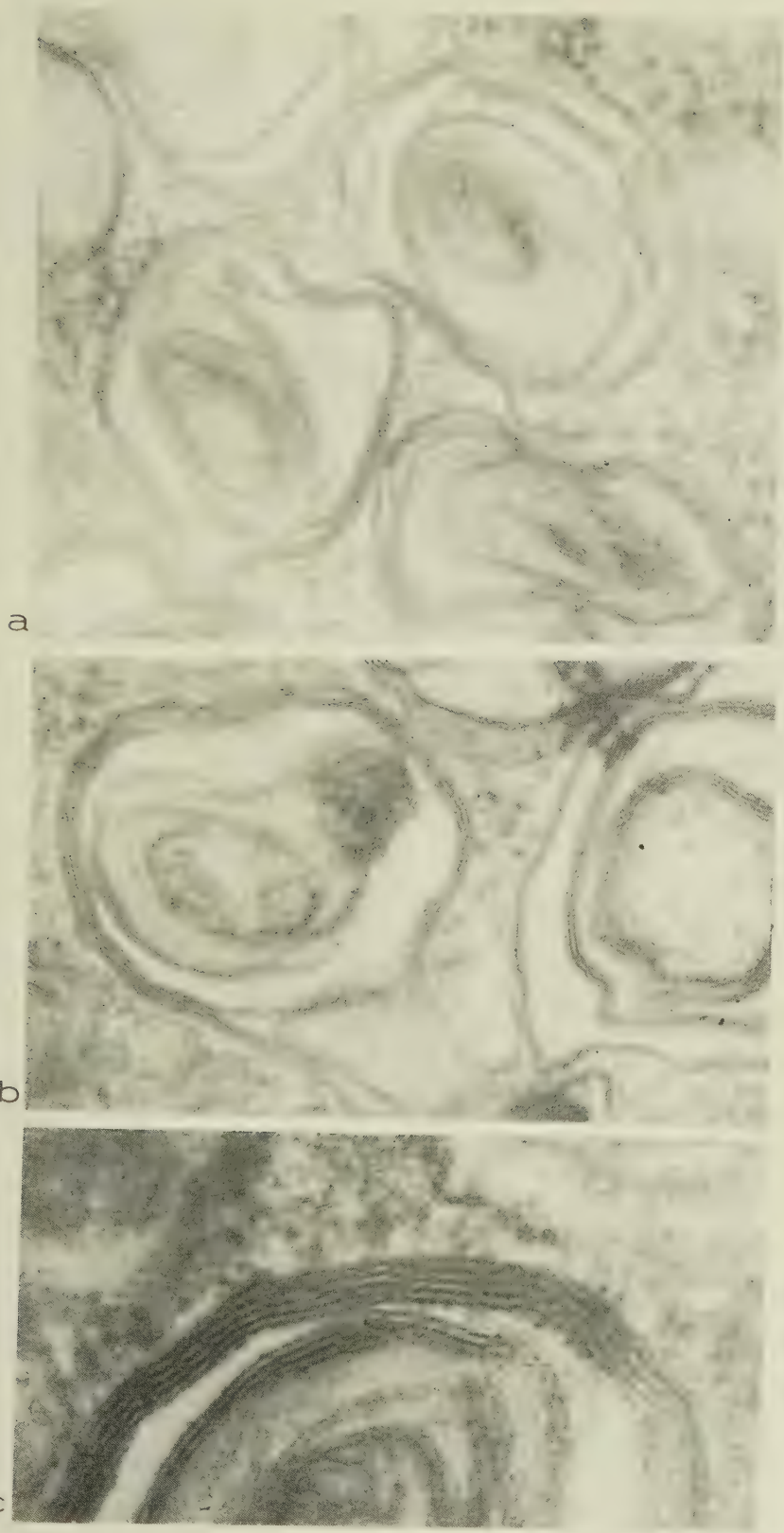


Fig. 5

Figure 6

a et b) Autres aspects des corps lamellés. Disposition plus régulières des strates pseudo-myéliniques à centre membraneux (a) ou granuleux (b). X = 112.000.

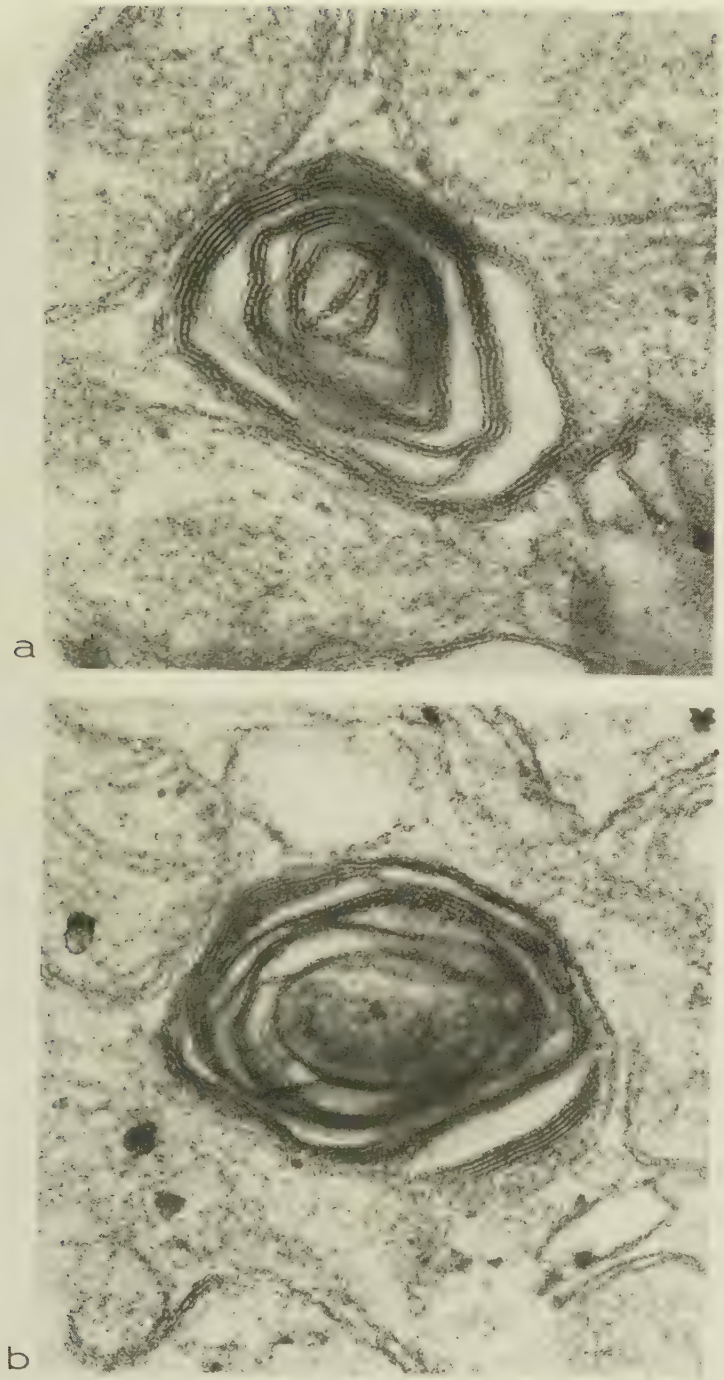


Fig. 6

Figure 7

a) Corps complexes, situés de part et d'autre d'un corps lamellé. X = 25.000.

b et c) Aspect polymorphe de leur contenu, dense, osmiophile, comportant des vésicules granuleuses et claires. (b) X = 38.000. (c) X = 45.000.

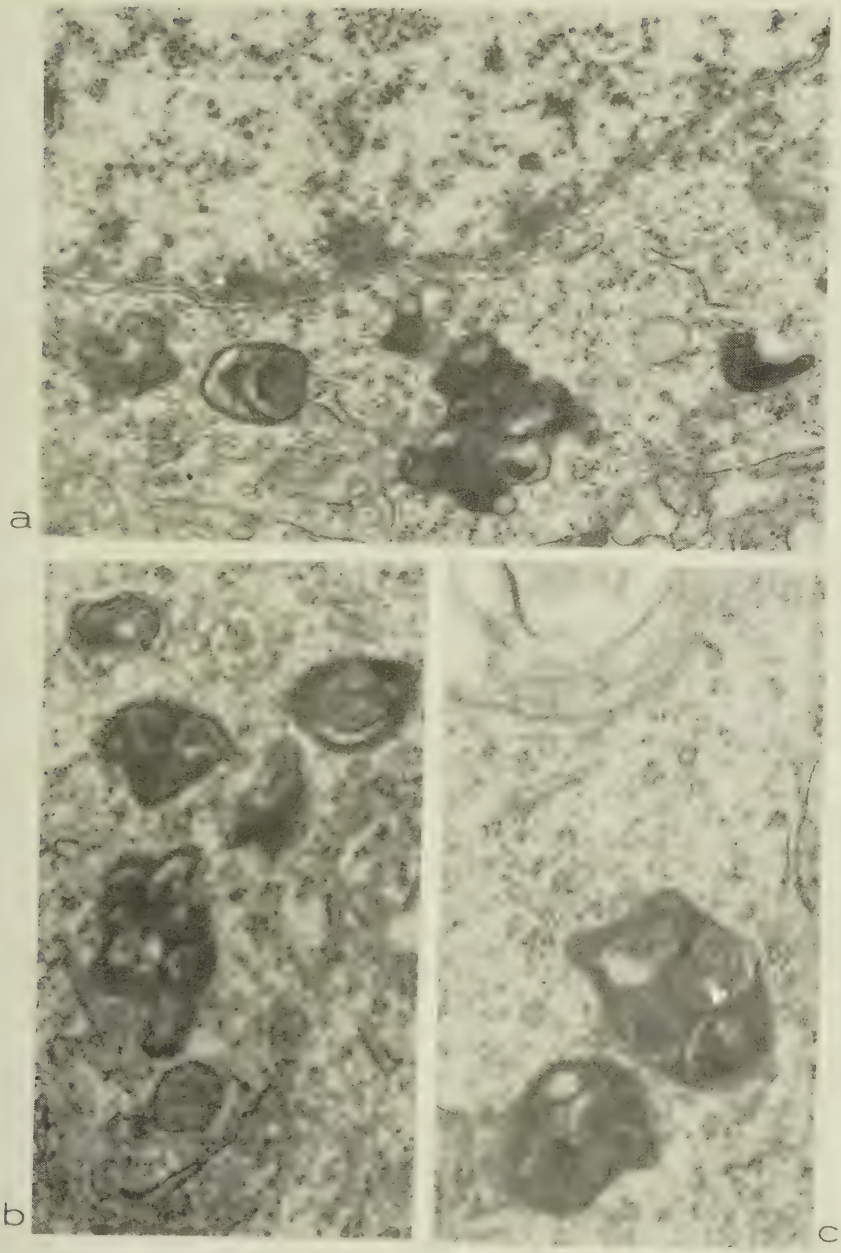


Fig. 7

Figure 8

Détail : corps complexes de contours irréguliers, à contenu polymorphe associant une matrice sombre, des vésicules granuleuses plus ou moins confluantes, souvent limitées par plusieurs assises membranaires, et des vésicules claires. X = 93.500.

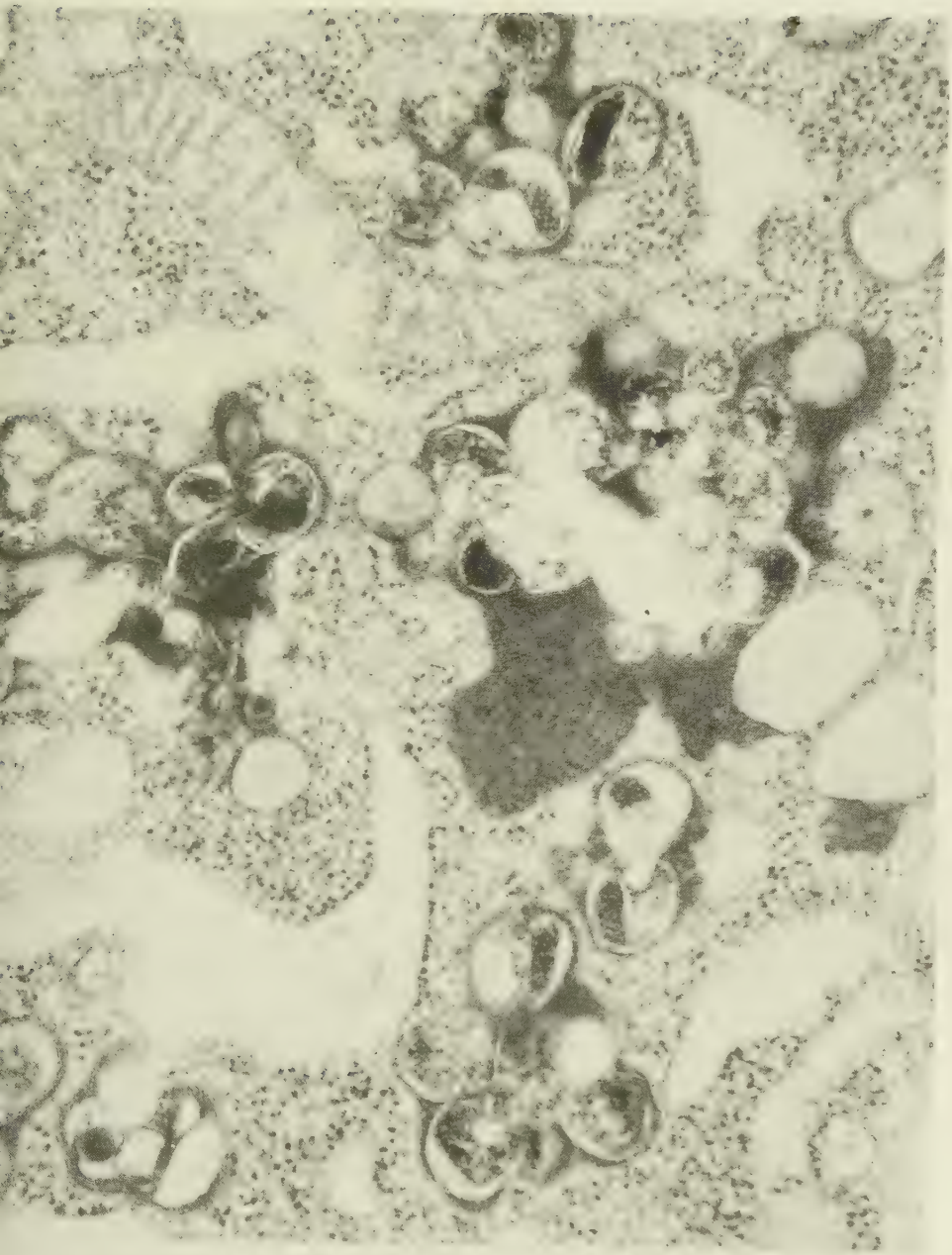


Fig. 8

Figure 9

Corps denses

a) Dans des prolongements myélinisés ou non myélinisés. X = 20.520.

b) Dans un sac post-synaptique, associés à des corps lamellés. X = 50.800.

Fig.9

Figure 10

Prolongement axonal très irrégulier, anormalement riche en corps denses de type lysosomial, pouvant représenter un processus de désintégration axo-myélinique. X = 13.200.

Fig. 10

Figure 11

a et b) Lipofuscine typique avec sa double composante dense et vacuolaire. X = 20.000.

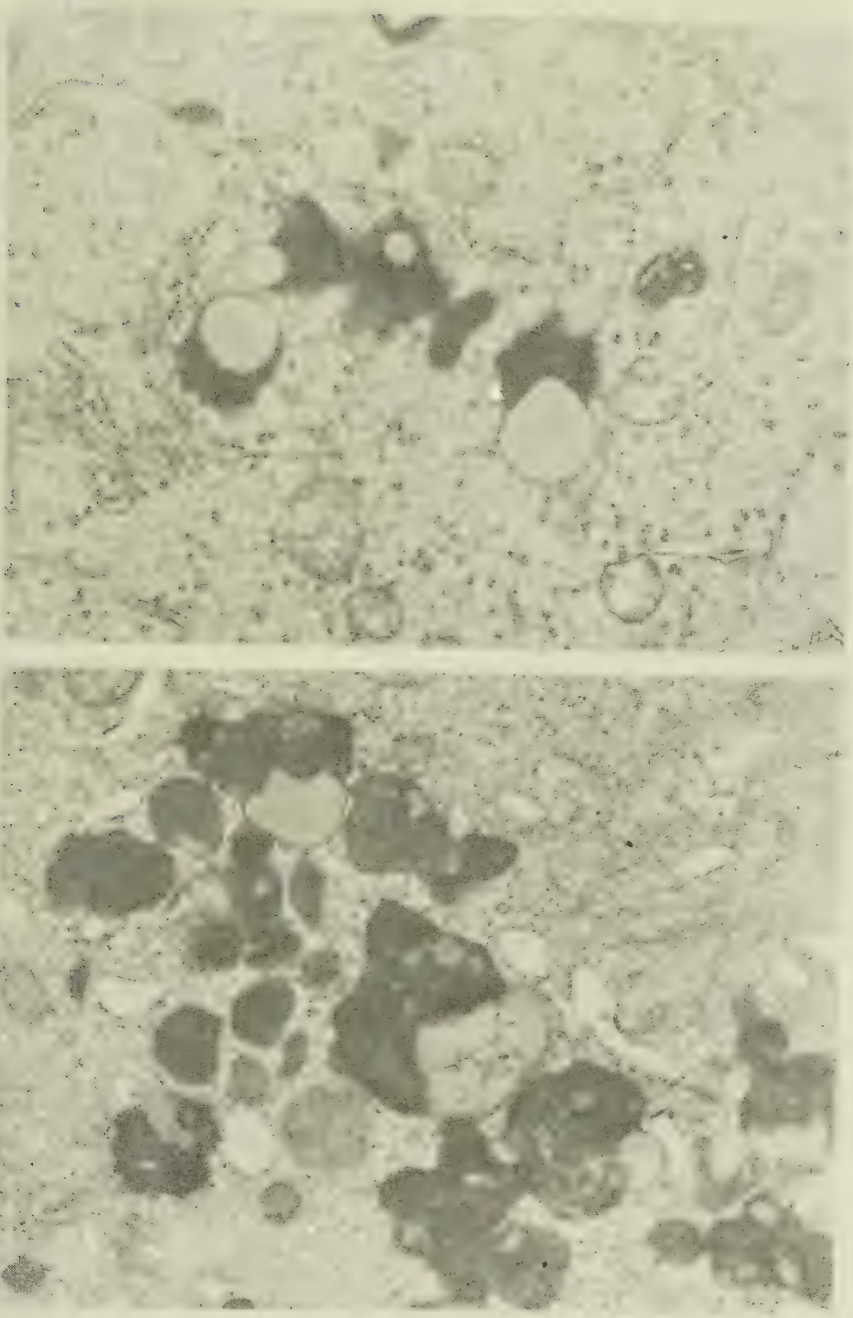


Fig.11

Cas n° 2 : G... C...

A. — HISTOIRE CLINIQUE

Il s'agit d'une enfant, née le 2 février 1961, adressée au centre Saint-Paul le 17 septembre 1970, pour bilan et traitement d'une encéphalopathie progressive avec apparition récente de crises épileptiques. C'est l'aînée de deux enfants ; la mère signale un avortement au 2e mois lors de sa première grossesse, et elle a subi un traitement hormonal au début de sa deuxième grossesse qui s'est déroulée normalement. L'accouchement a eu lieu 15 jours avant terme, et s'est normalement passé (poids de naissance : 2,800 kg). Dès le 2e jour, une luxation congénitale bilatérale des hanches a été découverte, confirmée par les radios. Cette luxation a été soignée par attelles de 3 mois à 6 mois et tout est rentré dans l'ordre. L'enfant a marché à 16 mois, parlait à 18 mois, paraissait éveillée et s'alimentait normalement. Elle a eu, vers 18 mois, plusieurs chalazions des 2 yeux nécessitant 5 interventions.

C'est à l'occasion d'une rhino-pharyngite, à l'âge de 2 ans et demi, que l'on découvre une splénomégalie. Elle est hospitalisée un an plus tard pour des angines et des rhino-pharyngites à répétition ; les divers examens pratiqués ne mettent rien en évidence. A l'âge de 4 ans, elle fait une chute d'une hauteur de 9 m sans perte de connaissance, mais avec un traumatisme de la 5e vertèbre lombaire. Elle est opérée un peu plus tard des végétations. A 4 ans et demi, au jardin d'enfants, on note une bonne mémoire, mais une maladresse des mains. L'enfant est sujette aux conjonctivites, un examen ophtalmologique met en évidence une myopie et un astigmatisme nécessitant des verres correcteurs.

Vers l'âge de 5 ans, les parents observent un changement progressif du comportement qui leur paraît devenir franchement anormal. L'enfant a un faciès qui se modifie, la bouche ouverte, elle rejette la tête en arrière, paraît moins vive et manquer de tonus. Cependant, elle peut entrer en classe enfantine.

Entre 6 et 7 ans, en raison de la persistance des rhino-pharyngites, on pratique une amygdalectomie. L'examen anatomo-pathologique a diagnostiqué une maladie de TANGIER.

A l'âge de 7 ans, l'enfant présente, outre la splénomégalie, une hépatomégalie ; l'association avec une modification du faciès et une diminution progressive des facultés intellectuelles, évoque une maladie de surcharge, d'autant qu'il existe une maladresse des mouvements, et une démarche très anormale.

Un examen en microscopie électronique de foie et de moelle osseuse met en évidence la présence de cellules réticulaires, hautement pathologiques avec des grandes vacuoles lipidiques. L'E.E.G., à ce moment-là, est normal.

A l'âge de 8 ans, un nouveau bilan est pratiqué :

— Splénomégalie très importante, hépatomégalie discrète ;
— Retard intellectuel progressif (test scolaire) ;
— Ataxie ;
— Hypotonie, faiblesse musculaire et amyotrophie modérée ;
— Pas de troubles des réflexes ;
— Ptosis bilatéral, réflexe pupillaire lent, parésie de la latéralité du regard ;
— Kératite de l'œil droit ;
— Du point de vue biologique, le seul élément noté est une thrombopénie à 160.000. Un dosage de l'acide phytanique est négatif.

A la suite d'une parotidite ourlienne très intense, les troubles de la marche s'aggravent, puis apparaît une certaine excitation avec des troubles de sommeil.

C'est à l'âge de 9 ans que l'enfant présente une première crise épileptique qui se manifeste par une phase tonique avec extension du bras gauche, suivie de quelques clonies également localisées à gauche. Cette crise, de durée brève, est suivie d'un coma avec stertor, elle dort pendant trois heures et ne présente aucune manifestation postcritique au réveil. L'E.E.G. pratiqué quelques heures après met en évidence une importante activité paroxystique et une dysrythmie lente. L'enfant est traitée par Kaneuron, mais d'autres crises surviennent, moins importantes (5 crises avant son hospitalisation au centre Saint-Paul). De plus, d'autres types de crises, qui semblent correspondre à des absences, apparaissent dix jours avant son hospitalisation. Ces absences surviennent en brèves séries de 3 à 20 secondes d'intervalle, chacune durant 15 secondes environ, et se caractérisent par un arrêt de l'activité en cours, un mouvement de flexion de la tête en avant, sans mouvement de bras, puis un redressement de la tête avec reprise respiratoire. Par deux fois, l'enfant étant debout, il semble que l'absence se soit accompagnée d'une chute sur les genoux par fléchissement des jambes.

L'évolution depuis le début (depuis l'âge de 5 ans) s'est toujours faite avec des phases d'amélioration et des phases d'aggravation successives aboutissant à une aggravation progressive, avec des troubles oculaires, puis la régression intellectuelle et les troubles de la démarche. L'enfant a appris à lire et à écrire mais n'a jamais pu acquérir les notions de calcul.

L'examen, rendu difficile par la lenteur et presque l'obnubilation de l'enfant, met en évidence :

Dans la station debout, une attitude un peu figée, tête fléchie en avant, recurvation des deux genoux, demi-flexion des membres supérieurs et bouche entrouverte. Le faciès est discrètement lunaire. Il n'y a pas de dysmorphies évidentes, les téguments sont normaux. Le périmètre crânien = 52 cm, le périmètre thoracique = 53 cm. L'enfant résiste mal à la poussée, surtout vers l'arrière.

La démarche est franchement ataxique et s'accompagne de mouvements désordonnés pour maintenir l'équilibre. Le polygone de sustentation est nettement élargi.

Assise par terre, l'enfant n'arrive pas à se redresser sans appui.

Au niveau des membres inférieurs, il y a un déficit global, l'enfant n'arrive absolument pas à tenir l'épreuve gynécologique, elle arrive à soulever chaque membre séparément pendant un très court instant. La diminution de la force segmentaire prédomine au niveau des fléchisseurs. Les réflexes ostéotendineux sont vifs des deux côtés et il n'y a pas de signe de Babinski. L'hyperextensibilité est remarquable. Il y a une ébauche de clonus du pied des deux côtés, un peu plus nette à droite.

Au niveau des membres supérieurs, la force segmentaire est extrêmement diminuée à tous les niveaux, mais il est difficile de savoir dans quelle mesure l'enfant comprend les manœuvres à exécuter. Les réflexes ostéotendineux sont vifs et symétriques ; il y a une amyotrophie au niveau des mains avec quelques mouvements anormaux des doigts, surtout à gauche. Il n'y a pas de tremblement ; mais une hypermétrie. Les marionnettes sont mal effectuées, mais cette maladresse est plus en rapport avec le déficit moteur qu'avec une véritable adiadococinésie. L'hyperextensibilité est retrouvée. Les réflexes médians sont vifs.

Au niveau du segment céphalique : la motricité oculaire paraît normale, les pupilles sont égales et lentement contractiles à la lumière, mais on note une impossibilité d'ouvrir et de fermer complètement les paupières et quelques troubles de la déglutition pour les liquides.

Enfin le reste de l'examen montre une rate très peu perceptible, un foie de volume normal, un début de pilosité pubienne, une auscultation cardiopulmonaire normale. Il n'y a pas de myoclonies. On décide de poursuivre le traitement par Kaneuron (2 gouttes matin, midi, 5 gouttes le soir).

Au cours de l'hospitalisation, le 21 septembre, elle présente de nouvelles crises comportant une brève phase de secousses, durant 1 à 3 minutes, et plusieurs crises brèves de type absence durant 3 à 30 secondes. Entre les crises, elle reste très somnolente, elle présente des vomissements et une température à 38°; et en fin d'après-midi on constate un déficit moteur net du M.S.D. Les tracés E.E.G. se sont nettement aggravés par rapport à ceux du début, en particulier de nombreuses activités δ prédominent à gauche.

Un nouveau traitement est institué (Orténal 1/4 matin et soir, Gardénal le soir). Les jours suivants, l'enfant est très obnubilée, les crises avec manifestations cloniques ont disparu, mais les manifestations à type d'absence persistent. Le déficit moteur du membre supérieur droit régresse. Les tracés E.E.G. restent toujours très lents. L'état clinique s'améliore progressivement les jours suivants avec persistance des absences atypiques pluriquotidiennes jusqu'au 5 octobre, où elle fait une nouvelle crise du même type que les précédentes, mais qui n'a été suivie ni d'un sommeil ni d'un ralentissement des tracés.

Après la biopsie cérébrale du 7 octobre, elle présente une poussée fébrile qui régresse en quelques jours. Les jours suivants sont émaillés de multiples absences atypiques pluriquotidiennes et de rares crises (4 jusqu'à la fin du mois d'octobre), mais certains jours on ne remarque aucune manifestation. Sur le plan neurologique, l'ataxie est plus importante qu'elle n'était à l'entrée ; il n'y a pas d'autres modifications. Sur le plan psychique, si l'obnubilation paraît moins importante qu'au début, l'idéation reste très lente et les questions semblent ne pas être toujours comprises ; l'expression verbale est difficile et des activités stéréotypées sont notées.

L'enfant est revue au mois de décembre 1970 ; en ce qui concerne les manifestations paroxystiques, les crises ont diminué de fréquence sous l'action du Trinuride 3 c/par jour et Orténal 1/4 c matin et soir. Il y a eu en effet 3 crises en 1 heure le 4 novembre et une crise tonicoclonique gauche le 19 décembre.

Sur le plan neurologique, on constate une aggravation progressive marquée par des troubles de la déglutition, une quadriplégie spasmodique à prédominance droite, clonus bilatéral du pied, mais sans signe de Babinski, mydriase bilatérale, petites secousses hémicloniques de l'hémiface gauche. Par ailleurs, l'enfant penche sa tête vers la gauche, bave sans arrêt, ne dit pas un mot.

En mars 1971, un nouvel examen du F.O. est normal. Au point de vue clinique, on remarque pour la première fois l'apparition de secousses myocloniques spontanées au niveau des doigts, et en mai 1971 l'existence de myoclonies bilatérales arythmiques, asynchrones

aux deux membres supérieurs. Il s'agit soit de myoclonies parcellaires ne déplaçant pas les segments de membres, soit de myoclonies segmentaires qui provoquent un déplacement des doigts et même des avant-bras.

Au début du mois de juillet, les crises épileptiques ont diminué de fréquence et ne surviennent plus que 1 à 2 fois par mois. Mais il existe une quadriplégie complète, avec syndrome pyramidal aux quatre membres, sans signes de Babinski cependant ; aucun mouvement spontané n'est possible, la tête est ballante. Persistent des myoclonies diffuses, parcellaires et segmentaires, et on observe aussi des mouvements choréoathétosiques des deux membres supérieurs. Le 29 juillet, l'enfant fait des fausses routes alimentaires et présente des troubles respiratoires nécessitant une intubation et une respiration assistée. Elle décède en septembre dans un service de réanimation.

B. — EXAMEN PARACLINIQUE

1) Les examens radiographiques du squelette n'objectivent aucune altération significative.

2) Au point de vue ophtalmologique :

On note une très légère paleur papillaire au fond d'œil, il n'existe pas de rétinite pigmentaire ni tache rouge. Les électrorétinogrammes des deux yeux sont pratiquement normaux dans leur ensemble, ils permettent d'éliminer une dégénérescence tapétorétinienne sévère ; seule les altérations légères des réponses aux stimuli rouges paraissent traduire une dysfonction du système photopique.

3) Les examens sanguins :

La numération formule est la suivante : G.R. = 4.710.000, G.B. = 5.400, P.N. = 51 ; P.E. = 1, Mono = 9, Lympho = 36. Les plaquettes sont 180.000 ; le taux d'hémoglobine à 82 %. On note l'existence de cellules mononuclées vacuolisées (cellules de Mittwoch). Les éosinophiles ne comportent pas de macrovacuolisation.

Au myélogramme : étalement extrêmement riche en éléments médullaires, nombreuses cellules réticulaires d'allure spumeuse dont le noyau, parfois picnotique, est souvent déjeté à la périphérie par l'importance de la surcharge. L'aspect de ces cellules fait évoquer les cellules de Pick. On notera, par ailleurs, l'existence de plasmocytes vacuolisés.

— les lipides totaux représentent 5,20 g/l ;

— la chromatographie, en couche mince, des lipides sanguins montre dans un premier échantillon la présence normale d'une tache correspondant à l'emplacement des sulfatides. Sur un deuxième échantillon, le chromatogramme est normal.

4) Dans les urines :

Le test de métachromasie urinaire au bleu de toluidine est négatif.

L'étude des acides aminés de l'urine donne les résultats suivants :

— le dosage de l'azote aminé total = 315 mg/l, soit 183 mg/g de créatinine ;

— l'étude semi-quantitative des différents acides aminés par l'électrophorèse et chromatographie sur papier montre une composition normale en acides aminés ;

— le dosage de l'Arylsulfatase A urinaire = 0,45 mg de nitrocatéchol libéré par gramme de créatinine et par heure (chiffre normal = 4 à 20 mg) ;

— la chromatographie en couche mince des lipides urinaires montre la présence de sulfatides à un taux normal.

5) L'examen du liquide céphalorachidien indique :

albumine : 0,40 g/l

cytologie : 8 éléments

électrophorèse :

préalbumine		4,8 %
albumine		54,3 %
globuline	α_1	5,7 %
	α_2	3,4 %
		4,6 %
	β_1	8,4 %
	τ	3,80 %
	γ	2,8 %
		5,2 %
		7 %

Il y a une nette augmentation des γ-globulines avec fractionnement.

6) L'électromyogramme et la vitesse de conduction montrent des signes électriques de souffrance neurogène périphérique partielle, légère, avec diminution de la vitesse de conduction nerveuse.

7) L'évolution électroencéphalographique :

Le 18 septembre 1970, à 15 heures : les tracés sont constitués par une activité dominante complexe où des fréquences à 5-6 c/s sont associées à des activités delta subcontinues et peu réagissantes.

Associées à cette dysrythmie lente, de nombreuses bouffées de pointes lentes, de pointes-ondes, ainsi que des bouffées d'ondes delta sinusoïdales.

Les pointes sont tantôt bilatérales et approximativement symétriques, tantôt prédominantes sur l'un et l'autre des deux hémisphères, peut-être possible prédominance à droite.

Tracés très anormaux du fait d'une activité de fond très lente sur laquelle se superposent des anomalies à type de pointes et pointes-ondes soit diffuses, soit prédominantes sur l'un et l'autre des deux hémisphères.

Le 21 septembre 1970 (sommeil) : il s'agit de tracés faits après quelques crises survenues au cours de la nuit. Les tracés au cours de la veille sont encore plus lents que les précédents, constitués par une dysrythmie delta ample entrecoupée par des pointes lentes, tantôt prédominante sur l'un et l'autre des deux hémisphères.

Le sommeil est dépourvu de tout grapho-élément physiologique. On observe seulement une dysrythmie delta encore plus lente, entrecoupée par des pointes.

On a enregistré des décharges paroxystiques caractérisées par des activités rapides, peu amples, diffuses, plus évidentes à gauche qu'à droite et probablement accompagnées d'une tachycardie.

Tracés toujours caractérisés par un extrême ralentissement de l'activité de fond. On a enregistré des décharges paroxystiques caractérisées par des rythmes rapides, diffus, peu amples, plus évidentes sur l'hémisphère gauche qu'à droite. Tracés aggravés. Il existe une asymétrie entre les deux hémisphères aux dépens de la gauche.

Le 22 septembre 1970, à 10 h 30 : traitement actuel 10 cg Gardénal. Tracés encore plus lents que les précédents, caractérisés par une dysrythmie delta, ample à 1,5 - 2,5 c/s sur laquelle se superposent des activités thêta et des bouffées de pointes lentes, tantôt prédominant sur l'un ou l'autre des deux hémisphères à prédominance gauche.

Le 23 septembre 1970, 11 h 40 : les tracés sont tout aussi lents et anormaux que les précédents.

Le 24 septembre 1970, à 10 heures : les tracés sont toujours lents, on note cependant que les ondes delta sont un peu moins nombreuses, tandis qu'il y a une relative augmentation des activités thêta.

Le 25 septembre 1970, à 10 heures : les tracés sont sensiblement analogues aux précédents.

Le 29 septembre 1970, à 11 h 30 : les tracés sont améliorés en ce qui concerne l'activité de fond du fait de la diminution des activités delta et de la plus importante participation des activités thêta ainsi que des activités plus rapides.

En parallèle à cette accélération relative de l'activité de fond, il y a à nouveau la réapparition des pointes, tantôt diffuses, et bilatérales, tantôt asynchrones sous les deux hémisphères.

Le 5 octobre 1970, à 10 h 30, tracé postcritique : les tracés sont constitués par une activité de fond thêta-delta de grande amplitude sur l'ensemble des hémisphères.

A cette activité s'associent quelques éléments à type de pointes survenant la plupart du temps de façon asynchrone sur les deux hémisphères prédominant dans les régions antérieures. Noter qu'il existe cependant quelques décharges de pointes lentes généralisées sur les deux hémisphères. Tracés du même ordre que le précédent enregistrement.

Le 21 octobre 1970, à 11 heures : les tracés montrent une diminution des activités delta et une plus grande participation des activités thêta ; on note des pointes de faible amplitude intéressant la région du vertex, ainsi que des bouffées de pointes lentes, soit diffuses, soit indépendantes sur les deux hémisphères et prédominantes à gauche dans la région centrale temporale.

Les E.E.G. ultérieurs (8-12-1970, 26-1-1971, 9-3-1971, 11-5-1971 et 8-7-1971) sont caractérisés par une accentuation des anomalies diffuses avec dépression d'ensemble des activités dans les deux régions postérieures ; présence d'ondes delta diffuses sur l'ensemble des hémisphères et anomalies à type de pointes lentes diffuses dont l'importance est variable suivant les tracés, mais qui sont moins abondantes dans les tracés des derniers mois. On n'a pas pratiqué de polygraphie depuis l'apparition de myoclonies.

C. — **EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE** (NP 234/70)

MATERIEL ET METHODES

Une biopsie cérébrale a été pratiquée dans la région frontale droite. Pour la microscopie optique, un fragment a été fixé dans le formol, une partie a été incluse en paraffine, une autre utilisée pour les coupes en congélation. Diverses colorations ont été pratiquées : hématéine-éosine, crésyl violet, P.A.S., avant et après amylase, après chloroforme, soudan noir B, soudan III, méthanol, Oil red O, bleu de Toluidine, bleu de Nil, coloration de Glees, réaction de Perls et réaction de Schmorl.

Pour la microscopie électronique, un fragment biopsique a été fixé dans une solution de glutaraldéhyde à 6 % dans le tampon Sorensen, placé pendant une heure dans le tampon Sorensen-sucrose à 0,2 M et postfixé à l'acide osmique à 1 % dans le tampon Sorensen, puis déshydraté dans l'alcool éthylique, inclus en araldite et coupé à l'ultramicrotome Reichert. Les grilles colorées par l'acétate d'uranyl plomb ont été examinées au microscope Philips E.M. 300.

RESULTATS

L'examen histologique (fig. 2a) avec les colorations courantes montre des neurones corticaux très anormaux, de forme généralement arrondie, mais sans excentration nucléaire ; ils ne présentent pas cependant l'aspect utriculaire habituel de la maladie de Tay-Sachs. Il n'y a pas de raréfaction neuronale évidente, mais il existe un certain degré de désorganisation de la cyto-architectonie en rapport vraisemblablement avec la surcharge. Les neurones les plus distendus se retrouvent électivement dans les III^e et V^e couches, c'est aussi a ce niveau que la surcharge atteint le plus grand nombre de cellules. Quelques images de dilatation de la partie proximale des axones sont visibles. La substance accumulée est de type granulaire (fig. 2c). Les cellules gliales, astrocytaires pour la plupart, participent au processus, mais beaucoup plus discrètement. Aucune anomalie n'est visible au niveau des vaisseaux et les péricytes ne présentent aucun surcharge notable.

Les réactions histochimiques ont été pratiquées sur des coupes en congélation et sur des coupes en paraffine.

— **Sur les coupes en congélation** : le soudan III est négatif, le soudant noir B colore en gris noir de fins granules cytoplasmiques. Le P.A.S. est très positif soit de façon diffuse, soit sous forme granuleuse ; après réaction du chloroforme méthanol, la P.A.S. positivité disparaît presque totalement (sur les coupes semi-fines, de très rares granules P.A.S. positifs persistent dans les neurones). Le bleu de Nil à 0,2 % pour la détection des phospholipides est positif, mais l'intensité varie selon les neurones examinés ; le bleu de Nil à 1 % a une positivité moindre. L'oil red O est négatif.

— **Sur les coupes en paraffine**, le soudan noir B est positif et colore en noir de gros granules dans les neurones. La P.A.S. positivité diminue considérablement et ne persiste que dans de rares neurones modérément distendus ; il n'y a pas de modification après amylase. La coloration de Perls est négative. La coloration de Glees ne montre pas de granules argentaffines ; la réaction de Schmorl est négative.

Enfin l'examen au microscope à rayons ultraviolets ne montre pas d'autofluorescence du produit de surcharge comme c'est le cas de la céroïde ou lipofuscine.

D. — ETUDE ULTRASTRUCTURALE

1° ETUDE ANALYTIQUE :

La surcharge se compose principalement de « corps cytoplasmiques complexes » (fig. 7 abc) dont la taille varie de 0,6 à 1,4 μ. Ils sont entourés par une double membrane. Leurs contours sont polylobés. Leur contenu est hétérogène (fig. 8), regroupant un matériel sombre, dense très finement granuleux, des vésicules arrondies bien limitées par une membrane, contenant des grains de dimensions supérieures à ceux de la matrice, et plus dispersés; enfin très souvent des composantes claires, sans membrane limitante, se différencient de la matrice. Dans certains de ces corps ces composantes claires peuvent être très nombreuses (10).

Un deuxième type, plus rare, est représenté par des « corps lamellés » (fig. 4bc), osmiophiles, irrégulièrement arrondis ou ovalaires, mesurant en moyenne 0,6 μ. Ils sont limités en périphérie par des accolements de 2 ou 3 membranes paralèles. Deux lignes pâles bordent l'ensemble des lignes sombres et d'espaces clairs alternés. De rares images de fusion des lignes pâles sont observées, la ligne pâle a une épaisseur de 23 Å, la ligne sombre de 34 Å et l'espace clair de 22 Å. Leur contenu est représenté par un ou deux noyaux plus ou moins granuleux, séparés des lamelles périphériques par un espace clair. Ce noyau est limité par deux ou plusieurs membranes qui se dissocient souvent, mais dont l'épaisseur est la même que pour les membranes externes avec lesquelles elles présentent des liens de continuité. Un autre type de surcharge est représenté par des corps denses (fig. 9a) arrondis de type lysosomial, limités par une membrane dont la taille est en moyenne de 0,3 μ. Quelquefois, ils comportent quelques enroulements lamellaires concentriques ou des vésicules. Le plus souvent cependant, ils sont homogènes et amorphes.

Aucun corps membrano-cytoplasmiques, ni corps zébrés n'a été noté.

2° ETUDE TOPOGRAPHIQUE

1° **Les neurones.**

Les péricaryons sont plus ou mons surchargés (fig. 4a).

Dans 1/3 des neurones, la surcharge est réduite à 1 ou 2 corps cytoplasmiques complexes de petite taille (0,6 μ).

Dans 1/3 des neurones, la thésaurismose est plus importante, associant en majorité des corps cytoplasmiques complexes à quelques corps lamellés ; cependant, la morphologie de la cellule et les organelles ne sont pas modifiées.

Dans un dernier 1/3, la surcharge est beaucoup plus intense. Elle refoule le noyau, s'accompagne d'une raréfaction des mitochondries, d'une dilatation du réticulum. Dans ce type de neurone, les corps cytoplasmiques complexes représentent la plus grande partie de l'accumulation lipidique. Exceptionnellement, ce sont les corps lamellés qui prédominent. Les prolongements neuronaux sont modérément distendus et contiennent essentiellement des corps denses de type lysosomial. Des images de dégénérescence axonale sont rencontrées avec prolifération des neurofilaments et dilatation « en boule » de la partie terminale de l'axone (fig. 10). Quelquefois on rencontre dans les prolongements un matériel osmiophile, granuleux, en motte, sans membrane limitante.

Les synapses examinées ne comportent pas de surcharge.

2° **La glie.**

Les cellules microgliales sont peu surchargées et de façon non spécifique, de même que les oligodendrocytes.

Les astrocytes contiennent des corps lipofusciniques (fig. 11 a et b) limités par une membrane et comprennent une composante sombre finement granuleuse avec rarement des fragments de membranes, et une composante claire arrondie. Plus rarement, les astrocytes contiennent des corps pseudo-myéliniques à lamelles concentriques, non parallèles, sans périodicité définie.

3° **Les vaisseaux.**

Les endothélia vasculaires sont libres de toute surcharge. Quelques amas lipidiques non spécifiques sont rencontrés dans les péricytes.

LES OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE

LES OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE

Nous avons écarté de notre étude les observations clairement définies par leurs résultats neurochimiques et morphologiques et sortant manifestement du cadre de notre travail sur les surcharges atypiques. Nous n'avons donc pas analysé les cas de maladie de Tay-Sachs à GM2, les gangliosidoses généralisées à GM1, la maladie de Niemann-Pick, la maladie de Gaucher ni les muco-polysaccharidoses.

Nous avons retenu un certain nombre de travaux de la littérature dont les intitulés ne permettaient pas d'en préciser la place nosologique, et tout particulièrement ceux faisant mention du caractère infantile tardif ou juvénile de l'affection, et du caractère morphologique atypique, inhabituel sur le plan optique ou ultrastructural. Ces observations ont été publiées sous divers titres

— Forme juvénile de l'idiotie amaurotique familiale.
— Lipidose cérébrale juvénile.
— Lipidose juvénile.
— Idiotie amaurotique infantile tardive.
— Idiotie amaurotique juvénile.
— Lipidose cérébrale atypique.
— Thésaurismose neuro-viscérale avec corps curvilignes.
— Lipidose systémique infantile tardive.
— Second type d'idiotie amaurotique infantile tardive.
— Lipidose cérébrale juvénile précoce.
— Lipidose juvénile dystonique.
— Lipidose infantile tardive.
— Gangliosidose juvénile.
— Surcharge cérébrale en lipofuscine.
— Maladie de Batten-Spielmeyer-Vogt ;
— Céroïde-lipofuscinose neuronale (maladie de Batten).

Ces observations seront résumées, discutées et classées selon des critères biochimiques et ultrastructuraux et confrontées avec nos documents.

FORME JUVENILE DE L'IDIOTIE AMAUROTIQUE FAMILIALE : 1957 — Cas n° 1

CRAWLEY et Coll.

1. **Age de début**	:	7 ans.
2. **Sexe**	:	masculin.
3. **Critères cliniques**		
— *Epilepsie*	:	première crise à 9 ans. adversion de la tête et des yeux vers la gauche puis spasme tonique et clonies généralisées de 25 à 40 secondes — sommeil post-critique de 30 mn à 1 heure. 6 crises par jour sans médicaments. 1 crise par mois avec traitement.
— *Neurologie*	:	détérioration mentale, apathie, inattention, faciès hébété. ne peut plus compter. parole lente et mal articulée. hypertonie musculaire des racines. pas de troubles moteurs. hyper-réflectivité discrète, mais C.P. en flexion. démarche incertaine avec polygone élargi du fait de la cécité.
— *Viscères*	:	normaux.
— *Ophtalmologie*	:	troubles visuels à 7 ans. baisse de l'acuité jusqu'à une cécité ne permettant de voir que la lumière. pupilles réagissant à la lumière. nystagmus. F.O. vaisseaux rétrécis. papilles pâles surtout en périphérie. rétines pâles avec dépôts réticulés de pigments noirs surtout en périphérie.
4. **Evolution**	:	aggravation modérée de la détérioration. cécité. toujours vivant à 14 ans.
5. **Famille**	:	1 frère et 1 sœur ont la même maladie.
6. **Radiologie**	:	E° discrète dilatation globale des 2 ventricules latéraux.
7. **Biologie**	:	sang : examen normal. urines : examen normal. L.C.R. : examen normal.
8. **E. E. G.**	:	tracés désorganisés et ralentis. bouffées d'ondes lentes surtout frontales. rares pointes lentes et ondes complexes.
9. **Anatomie pathologique**	:	non pratiquée.
10. **Microscopie électronique**	:	non pratiquée.
11. **Biochimie**	:	non pratiquée.
CONCLUSION	:	inclassable.

FORME JUVENILE DE L'IDIOTIE AMAUROTIQUE FAMILIALE : 1957 — Cas n° 2

CRAWLEY et Coll.

1. **Age de début** : 7 ans.

2. **Sexe** : masculin.

3. **Critères cliniques**

— *Epilepsie* : premières crises à 9 ans 1/2.
débutent par des céphalées pendant 5 à 10 minutes, puis phase tonique en extension pendant quelques secondes et clonies pendant 30 à 60 secondes et sommeil pendant 2 heures ; très irritable plusieurs heures après.

— *Neurologie* : parole lente et mal articulée vers 7 ans.
puis troubles du caractère, agitation.
faciès obtus et hébété.
perte du calcul.
hypertonie des membres inférieurs.
hyperréflectivité mais C.P. en flexion.
coordination bonne.
démarche hésitante avec polygone élargi.

— *Viscères* : normaux.

— *Ophtalmologie* : troubles visuels à 7 ans.
nystagmus rotatoire.
perçoit la lumière.
pupilles réagissant à la lumière.
au F.O. vaisseaux rétrécis, papilles décolorées, taches jaunâtres dans les régions maculaires périphériques.
points noirs réticulés dans la rétine.

4. **Evolution** : stationnaire. Toujours vivant à 12 ans.

5. **Famille** : 1 frère et 1 sœur avec lipidose juvénile.

6. **Radiologie** : 0.

7. **Biologie** : sang : 0.
urines : 0.
L.C.R. : 0.

8. **E. E. G.** : anomalies progressives dans l'activité épileptique.
ondes lentes occipitales.
ondes lentes et pointes sur tout le scalp.

9. **Anatomie pathologique** : non pratiquée.

10. **Microscopie électronique** : non pratiquée.

11. **Biochimie** : non pratiquée.

CONCLUSION : inclassable.

FORME JUVENILE DE L'IDIOTIE AMAUROTIQUE FAMILIALE : 1957 — Cas n° 3

CRAWLEY et Coll.

1. **Age de début** : 7 ans 1/2.

2. **Sexe** : féminin.

3. **Critères cliniques**
   — *Epilepsie* : deux crises entre 8 et 9 ans qui commencent par un cri qui dure 2 minutes.
   puis perte de connaissance, flaccidité et sommeil.
   aucune manifestation tonicoclinique.

   — *Neurologie* : assez farouche, détérioration modérée.
   perte du calcul mental, mais peut compter les doigts à distance avec son œil droit.
   pas d'anomalies des réflexes. Les C.P. sont en flexion.
   motricité et coordination bonnes.

   — *Viscères* : normaux.

   — *Ophtalmologie* : troubles visuels à 7 ans 1/2.
   vision périphérique avec l'œil droit.
   l'œil gauche ne perçoit que la lumière.
   les papilles réagissent bien à la lumière.
   F.O. les papilles sont décolorées.
   les rétines pâles avec pigmentation noire et des taches jaunâtres.
   les vaisseaux un peu rétrécis.

4. **Evolution** : état relativement stationnaire. Vivante à 9 ans 1/2.

5. **Famille** : 2 frères plus âgés atteints d'idiotie amaurotique juvénile.

6. **Radiologie** : 0.

7. **Biologie** : sang : 0.
   urines : 0.
   L.C.R. : 0.

8. **E. E. G.** : tracés lents avec quelques activités plus lentes généralisées.
   une bouffée de pointes ondes généralisées.
   aggravation progressive des tracés avec plus de pointes ondes généralisées.

9. **Anatomie pathologique** : non pratiquée.

10. **Microscopie électronique** : non pratiquée.

11. **Biochimie** : non pratiquée.

CONCLUSION : inclassable.

LIPIDOSE CEREBRALE JUVENILE : 1961 — Cas n° 1

MEYER et Coll.

1. **Age de début** : 8 ans.

2. **Sexe** : féminin.

3. **Critères cliniques**
   — *Epilepsie* : première crise à 9 ans.
   puis une crise par mois dans les 18 mois suivants non contrôlées par le traitement.

   — *Neurologie* : à 11 ans, démarche incertaine par troubles visuels.
   détérioration mentale assez rapide.
   accès de ricanement.
   pousse des cris soudains.
   contracture en flexion des membres inférieurs.

   — *Viscères* : normaux.

   — *Ophtalmologie* : début à 8 ans des troubles visuels.
   cécité partielle, avec vision centrale surtout atteinte.
   au F.O., dégénérescence maculaire avec décoloration.

4. **Evolution** : aggravation progressive et mort à 13 ans et 4 mois.

5. **Famille** : un frère plus jeune avec le même tableau.
   un autre frère et une autre sœur presbytes et astigmates.
   mère presbyte et astigmate.
   une tante maternelle épileptique.
   un cousin mongolien.
   très nombreux cas de surdité du côté maternel.

6. **Radiologie** : examens normaux.

7. **Biologie** : sang : examen normal.
   urines : examen normal.
   L.C.R. : examen normal.

8. **E. E. G.** : *après la première crise :* pointes fréquentes, diphasiques surtout en temporal droit, bouffées d'ondes lentes généralisées à 3 - 5 c/s et de pointes ondes abortives.
   deux ans plus tard : bouffées presque continues d'ondes lentes et de pointes ondes en frontal et temporal droit.
   exploration stéréotaxique : tracés superposables mais plus amples avec pointes ondes complexes, pointes et ondes lentes souvent généralisées, parfois focalisées.

9. **Anatomie pathologique** : autopsie.

   — *Histologie* : architectonie corticale conservée.
   surcharge évidente des grandes cellules de la V° couche.
   — des cellules de Purkinje.
   — des cellules du noyau dentelé.
   — des neurones du tronc cérébral.
   — des neurones des noyaux gris.
   pas de gliose.

   — *Histochimie* : surcharge : oil red 0 +
   soudan noir +
   colorations myéliniques —
   pas d'extraction par le chloroforme méthanol.

10. **Microscopie électronique** : non effectuée.

11. **Biochimie** : non effectuée.

CONCLUSION : inclassable.

LIPIDOSE CEREBRALE JUVENILE : 1961 — Cas n° 2

MEYER et Coll.

1. **Age de début** : 5 ans.

2. **Sexe** : masculin.

3. **Critères cliniques**
   — *Epilepsie* : une série de crises généralisées à 9 ans bien contrôlées par la thérapeutique.

   — *Neurologie* : pas de détérioration mentale apparente.
   examen neurologique reste normal.
   mais l'enfant aveugle se croit chez lui lorsqu'il est à l'institut.

   — *Viscères* : normaux.

   — *Ophtalmologie* : troubles visuels à 5 ans.
   évoluant vers la cécité complète en 6 semaines.
   nystagmus.
   F.O. papilles décolorées
   pigmentation de toute la rétine.
   dégénérescence pigmentaire des 2 maculas.

4. **Evolution** : stationnaire à 12 ans.

5. **Famille** : 1 sœur plus âgée morte à 13 ans de lipidose juvénile. (idem cas précédent)

6. **Radiologie** : 0.

7. **Biologie** : sang : examen normal.
   urines : examen normal.
   L.C.R. : examen normal.

8. **E. E. G.** : après les crises : bouffées d'ondes lentes de 2,5 à 3 c/s généralisées mais prédominant en temporal gauche, occasionnellement en pariéto-occipital gauche ou en occipital.

9. **Anatomie pathologique** : non pratiquée.

10. **Microscopie électronique** : non pratiquée.

11. **Biochimie** : non pratiquée.

CONCLUSION : inclassable.

UN CAS DE LIPIDOSE JUVENILE : 1963

GONATAS et Coll.

1. **Age de début**	:	10 ans 1/2.
2. **Sexe**	:	féminin.
3. **Critères cliniques**		
— *Epilepsie*	:	d'abord des myoclonies débutant aux membres inférieurs puis apparaissant aux membres supérieurs 5 mois plus tard. première crise généralisée 1 mois après. 10 crises en deux ans. mais ne perd pas complètement conscience pendant les crises. le traitement contrôle les crises mais n'agit pas sur le myoclonus.
— *Neurologie*	:	démarche instable, polygone élargi. l'effort augmente le myoclonus du tronc et des membres. amyotrophie des extrémités inférieures. hypotonie généralisée. réflexes polycinétiques. déficit intellectuel.
— *Viscères*	:	normaux.
— *Ophtalmologie*	:	tache rouge cerise dans les 2 maculas. nystagmus multidirectionnel. diminution de l'acuité visuelle mais pas de cécité.
4. **Evolution**	:	détérioration modérée puis état stationnaire. toujours vivante à 20 ans.
5. **Famille**	:	un cousin au deuxième degré, épileptique. deux enfants de la grand-mère maternelle morts de cause inconnue dans l'enfance et l'adolescence.
6. **Radiologie**	:	examens normaux.
7. **Biologie**	:	sang : examen normal. urines : examen normal. L.C.R. : protéinorachie à 0.46.
8. **E. E. G.**	:	normal au début. puis foyer d'ondes lentes temporales gauches et réponse anormale à l'hyperventilation. puis rythmes lents à 4 - 5 c/s et pointes ondes diffuses. E.M.G. : atteinte des cellules de la corne antérieure.
9. **Anatomie pathologique**	:	biopsie cérébrale.
— *Histologie*	:	cortex aminci. dépopulation neuronale diffuse. cytoarchitectonie conservée. pas de neurones ballonisés.
— *Histochimie*	:	nombreux pigments de lipofuschine. Pas de gliose. au niveau des granules lipofuschiniques : soudan IV + P.A.S. +
10. **Microscopie électronique**	:	corps de type lysosomial. corps lipofuschiniques. corps membranovésiculaires. corps composés (membranovésiculaires et lipofuschiniques) rares corps membranocytoplasmiques.
11. **Biochimie**	:	lipides du cortex : — gangliosides normaux ; — augmentation du cholestérol et cérébrosides. lipides de la substance blanche : — diminution relative cholestérol et cérébrosides. acides aminés (alanine, serine, glycine) : — augmentés dans le cortex ; — diminués dans la substance blanche.
CONCLUSION	:	ceroïde - lipofuscinose probable.

IDIOTIE AMAUROTIQUE INFANTILE TARDIVE : 1964

VOLK et Coll.

1. **Age de début** : 1 an 1/2.

2. **Sexe** : masculin.

3. **Critères cliniques**
   — *Epilepsie* : pas de crise, mais réaction de sursaut exagérée au bruit.
   — *Neurologie* : démarche instable au début.
   déficit moteur progressif plus important à droite qu'à gauche.
   ataxie du membre supérieur droit et à la marche.
   babinski droit.
   réduction du langage.
   périodes de rire inapproprié.
   augmentation des « stretch-réflexes ».
   — *Viscères* : 0.
   — *Ophtalmologie* : examen normal.

4. **Evolution** : aggravation progressive.

5. **Famille** : même maladie chez une sœur morte à 4 ans 1/2 sans diagnostic.

6. **Radiologie** : examens normaux.

7. **Biologie** : sang : 0.
   urines : 0.
   L.C.R. : examen normal.

8. **E. E. G.** : décharges de pointes lentes paroxystiques.

9. **Anatomie pathologique** : biopsie cérébrale.
   — *Histologie* : cytoarchitecture normale.
   dégénérescence utriculaire de la plupart des neurones, surtout dans les couches superficielles.
   gliose astrocytaire : pas de surcharge microgliale.
   — *Histochimie* : réactions peu différentes de celles de la maladie de Tay-Sachs :
   — dans les neurones :
   — soudan noir B +
   — luxol fast blue +
   — P.A.S. — (en congélation et en paraffine).
   enzymes oxydatifs concentrés autour du noyau.
   phosphatoses acides positives entre les granules lipidiques.
   — dans les astrocytes :
   — soudan noir B +
   — P.A.S. +
   enzymes oxydatifs concentration périnucléaire.
   phosphatases acides peu ou pas d'activité.

10. **Microscopie électronique** : corps granulaires de type lysosomial.
    corps lamellaires pleiomorphes.
    corps lipofuschiniques.
    corps membranocytoplasmiques.

11. **Biochimie** : — acides aminés : examen normal.
    — gangliosides : augmentation du GD 1 b ou GM 1 (le disialoganglioside majeur normal).

CONCLUSION : gangliosidose.

IDIOTIE AMAUROTIQUE INFANTILE TARDIVE DE TYPE MYOCLONIQUE : 1935
KLINKEL, RASMUNSSEN et Coll.

1. Age de début : 1 an.
2. Sexe : masculin
3. Critères cliniques
— *Epilepsie* : crises nocturnes dès l'âge de 1 an tous les un à deux mois.
très fréquentes à 2 ans 1/2.
myoclonies du bras droit à 3 ans 1/2.
et absences jusqu'à 13 par jour.
pas d'effet de la thérapeutique.
vers 4 ans, crises grand mal très fréquentes :
— absences très nombreuses ;
— nombreuses myoclonies des membres.
— *Neurologie* : agité au début, instable.
puis détérioration avec apathie et somnolence à 3 ans 1/2.
hyperréflectivité, Babinski droit, déficit droit.
démarche instable et Romberg positif.
puis instabilité motrice avec mouvements athétoïdes des extrémités.
opisthotonos, spasmes de torsion
hypotonie généralisée transitoire.
mais petites contractions des muscles des bras et de la face.
— *Viscères* : normaux.
— *Ophtalmologie* : diminution apparente de l'acuité visuelle vers 3 ans 1/2.
pupilles réagissant à la lumière.
F.O. normal.
4. Evolution : réduction intellectuelle et perte des acquisitions verbales et de la marche.
cécité apparente.
crises grand mal très fréquentes, myoclonies nombreuses.
hypertonie généralisée un mois avant la mort.
mort à 4 ans 1/2 de pneumonie.
5. Famille : un grand-oncle maternel épileptique et oligophrène.
un oncle maternel mongolien.
6. Radiologie : E° dilatation diffuse du système ventriculaire.
7. Biologie : sang : examen normal.
urines : examen normal.
L.C.R. : examen normal.
8. E. E. G. : ondes lentes généralisées très amples.
9. Anatomie pathologique : autopsie :
— atrophie cérébrale ;
— atrophie cérébelleuse avec disparition du vermis ;
— dilatation tétraventriculaire.
— *Histologie* : cortex :
— raréfaction neuronale ;
— pertes focalisées de la cytoarchitectonie ;
— neurones ballonisés ;
— substance de Nissl refoulée en périphérie ;
— spongiose focalisée ;
— aspect granulaire de la substance de surcharge ;
— astrocytose diffuse modérée ;
— gliose microcytaire avec surcharge lipidique.
substance blanche : quelques macrophages.
noyaux gris de la base : mêmes altérations que dans le cortex.
cervelet : torpédos dans les cellules de Purkinje — raréfaction de la couche des grains.
bulbe : altérations dégénératives des neurones.
— *Histochimie* en congélation : soudan III +
en paraffine :
— soudan noir B +
— P.A.S. +
— Bial très faiblement positif.
10. Microscopie électronique : non pratiquée.
11. Biochimie : non pratiquée.
CONCLUSION : inclassable.

IDIOTIE AMAUROTIQUE FAMILIALE INFANTILE TARDIVE : 1965

SCHNECK et Coll.

1. **Age de début** : 1 an.

2. **Sexe** : masculin.

3. **Critères cliniques**
   — *Epilepsie* : réaction de sursaut très exagérée au bruit, au touche dès les premiers mois.
   1 crise tonique prolongée à 2 ans, pendant un épisod de rire inapproprié.
   après 2 ans 1/2, crises toniques fréquentes.

   — *Neurologie* : à la naissance, la main droite reste fermée, sans mouv ments spontanés.
   après les premiers mois, photophobie, cri faible.
   retard du développement moteur.
   désintérêt de l'environnement.
   fréquentes périodes de rire inapproprié.
   endormissements soudains quand il est en train de mange ou de jouer.
   nombreux mouvements de mastication et clignement de yeux.
   à 16 mois démarche toujours instable, troubles moteur et incoordination.
   à 30 mois perte des acquisitions verbales.
   — gros troubles neuromusculaires ;
   — petite paralysie faciale gauche ;
   — hyperréflectivité ;
   — ataxie des extrémités supérieures ;
   — détérioration intellectuelle majeure.

   — *Viscères* : 0.

   — *Ophtalmologie* : pas de troubles apparents de la vision.
   papilles pâles sans dégénérescence maculaire, ni rétini pigmentaire
   plus tard papilles atrophiques.

4. **Evolution** : crises toniques fréquentes, souvent annoncées par d clignements des paupières et des mouvements mastication.
   apathie, dysphagie.
   hypertonie avec contractures en flexion des poignets des chevilles.
   crises de rigidité lors des stimulations.

5. **Famille** : 1 sœur plus âgée, morte à 4 ans 1/2 dans un tableau démence, paralysie et amaurose.

6. **Radiologie** : 0.

7. **Biologie** : sang : augmentation de SGOT et LDH ; augmentati de l'acide sialique total et globulaire.
   urines : examen normal.
   L.C.R. : augmentation de SGOT et LDH.

8. **E. E. G.** : normal après les premières crises.

9. **Anatomie pathologique** : biopsie rectale : neurones myentériques ballonisés avec cytoplasme spumeux.
biopsie cérébrale :

— *Histologie*
- majorité des neurones ballonisés avec excentration nucléaire (type TAY SACHS) ;
- astrocytose.

— *Histochimie* : surcharge :
- soudan noir B modérément +
- luxol fast blue +
- P.A.S. — dans les neurones
  + dans les astrocytes réactifs
- enzymes oxydatifs, activité diminuée dans les péricaryons ;
- phosphatases acides, activité un peu augmentée ou normale.

10. **Microscopie électronique** : très rares corps ovoïdes ou sphéroïdes à contenu homogène granulaire ou lamellé.
corps denses de type lysosomial.
quelques corps lipofusciniques typiques.
corps lamellés pléiomorphes.
corps membranocytoplasmiques nombreux.

11. **Biochimie** : augmentation des gangliosides GM 1 ou GD 1 A.

CONCLUSION : gangliosidose.

IDIOTIE AMAUROTIQUE JUVENILE : 1966

ODOR et Coll.

1. **Age de début** : 4 ans.

2. **Sexe** : masculin.

3. **Critères cliniques**
   — *Epilepsie* : à 11 ans, crises généralisées intermittentes.

   — *Neurologie* : troubles du comportement.
   détérioration intellectuelle.
   ataxie.
   atteinte pyramidale.
   hallucinations.

   — *Viscères* : normaux.

   — *Ophtalmologie* : baisse de l'acuité visuelle.
   macula atrophique.
   rétinite pigmentaire.
   pas de tache rouge cerise.

4. **Evolution** : aggravation progressive de la détérioration intellectuelle et du syndrome pyramidal.
   atrophie optique.

5. **Famille** : 0

6. **Radiologie** : examen normal.

7. **Biologie** : sang : vacuoles intracytoplasmiques des lymphocytes.
   urines : 0.
   L.C.R. : 0.

8. **E. E. G.** : 0.

9. **Anatomie pathologique** : biopsie cérébrale : thésaurismose lipidique neuronale.

   — *Histologie* : biopsie rectale : inclusions lipidiques spumeuses dans les neurones mventériques.

   — *Histochimie* : 0.

10. **Microscopie électronique** : corps de type lysosomial.
    corps principaux de type lamellaires pléiomorphes.
    corps membranovésiculaires.
    absence de corps lipofuschiniques typiques.

11. **Biochimie** : taux des gangliosides : normal.

CONCLUSION : ceroïde - lipofuscinose neuronale.

SEITELBERGER et Coll. — SLUGA et Coll.

VARIANTES MYOCLONIQUES DES LIPIDOSES CEREBRALES : 1967
IDIOTIE AMAUROTIQUE INFANTILE TARDIVE : 1965
(8 cas)

	Cas n° 1	Cas n° 2	Cas n° 3	Cas n° 4	Cas n° 5	Cas n° 6	Cas n° 7	Cas n° 8
Age de début	2 ans 8 mois	3 ans	3 ans 1/2	2 ans 8 mois	première année	5 ans	6 ans	5 ans
Sexe	féminin	féminin	masculin	masculin	féminin	féminin	féminin	masculin
Clinique								
Age des premières crises	2 ans 8 mois	fin de la 3e année puis autres crises	3 ans 1/2 puis autres crises	3 ans 1/2 : crises grand mal	0	à 5 ans : crises grand mal	à 6 ans	5 ans
Myoclonies	progressives et prolongées	progressives entre 3 et 4 ans et opiniâtres à 5 ans	après 5 ans		0	vers 6 ans avec les crises puis constantes	à 6 ans incessantes	généralisées à 7 ans 1/2
Retard psychomoteur		progressif, important		dès le début	première année		très nette à 8 ans	à 5 ans
Perte du langage	progressive, totale	progressive, totale		après 4 ans	presque totale	totale à 7 ans	totale à 8 ans	
Perte de la station debout et de la marche	totale		rapide	dès le début	d'emblée	complète à 7 ans	complète à 8 ans	
Perte du contact avec l'environnement	complète							complète
Démence	en 2 ans ap. début	à 5 ans profonde	progressive	progressive	sévère à 2 ans	prog., totale à 7 ans	totale à 9 ans	profonde à 7 ans 1/2
S. pyramidaux		tétraspasticité	tétraspasticité		Babinski bilatéral	surtout droits	traîne la jambe droite puis sd. pyramidaux	présents
Ataxie	progressive						démarche ataxique à 6 ans	démarche ataxique à 5 ans
Hypotonie	progressive		progressive		a 2 ans			
Troubles bulbaires	progressifs		à 5 ans			à 7 ans		paralysie de la déglutition
Mouvements anormaux, contractures			hyperkinésies			contractures	contractures en flexion	contractures hypertonie
Amaurose		tardive						totale à 7 ans 1/2
F. O.	atrophie optique bilatérale	atrophie optique bilatérale dégénérescence pigmentaire	atrophie optique à 5 ans, avec rétinite pigmentaire	normal	normal	atrophie optique complète et foyers pigmentés dans la rétine	atrophie optique dégénérescence tapeto-rétinienne et maculaire	atrophie optique
E°	atrophie cérébrale	hydrocéphalie atrophie cérébrale	atrophie cérébrale	hydrocéphalie prédominant à gauche			dilatation du 4e ventricule	
E. E. G.	anomalies diffuses	anomalies diffuses avec crises	très altéré	crises		anomalies diffuses P.O. en pariétal G.	anomalies diffuses paroxysmes généralisés	anomalies diffuses généralisées
Famille		2 frères morts de L.E.S.S.			4 cousins morts entre 2 et 4 ans de maladie inconnue	sœur de 7 et 8 même maladie	sœur de 6 et 8 même maladie	frère de 6 et 7
Durée de la maladie jusqu'au décès	6 ans 7 mois	3 ans 4 mois	6 ans	3 ans 4 mois	3 ans	3 ans	4 ans 1/2	3 ans

Anatomie pathologique

Macroscopie : atrophie diffuse du cortex, noyaux gris, cervelet
tronc cérébral
dilatation des ventricules
substance blanche réduite, compacte, dure

Histologie : dépopulation neuronale.
surcharge des péricaryons et des prolongements.
pas de neurones utriculaires.
neuronophagie.
surcharge dans des macrophages.
deux types de surcharge :
— granulaire ;
— corps sphéroïdes homogènes irréguliers.

Histochimie : la surcharge granulaire — soudan noir B +
réaction des glycolipides — Méthanol fast blue +
P.A.S. +
réaction au tétrazonium + ou —
les sphéroïdes : soudan noir B discrètement +
réaction des lipoprotéines :
— Méthazol fast blue —
— P.A.S. +
— réaction au tétrazonium +
enzymes oxydatifs : activité normale du cytoplasme en dehors des granules.
phosphatase acide très active au niveau des granules.
aucune réaction des enzymes au niveau des sphéroïdes.

Microscopie électronique
— les granules :
corps membranocytoplasmiques
structure osmiophiles lipopigmentaires
— les sphéroïdes :
structures osmiophiles.

Biochimie pas d'augmentation des gangliosides.

CONCLUSION ceroïde - lipofuscinoses neuronales

LIPIDOSE CEREBRALE ATYPIQUE : 1967

KIDD

1. **Age de début**	:	9 ans 1/2.
2. **Sexe**	:	masculin.
3. **Critères cliniques**		
— *Epilepsie*	:	première crise grand mal à 13 ans. puis séries de crises, jusqu'à 20 par mois.
— *Neurologie*	:	début par régression intellectuelle et asthénie. impression que les objets s'éloignent de lui (2 fois par mois). incontinence nocturne. céphalées. ricanements inappropriés. mouvements dystoniques irréguliers des jambes et des mains. incoordination. tête penchée en avant. démarche dystonique, tendance au déséquilibre « jaw-jerks vives ». réflexes normaux, cutanés plantaires en flexion. grasping droit.
— *Viscères*	:	normaux.
— *Ophtalmologie*	:	F.O. normal.
4. **Evolution**	:	détérioration progressive. démence (aphasie). mouvements dystoniques. persistance des crises. toujours en vie à 19 ans.
5. **Famille**	:	0.
6. **Radiologie**	:	E° normale.
7. **Biologie**	:	sang : examen normal. urines : examen normal. L.C.R. : augmentation modérée des phospholipides ; céphalines à la limite supérieure de la normale témoignant d'une dégénérescence du tissu nerveux
8. **E. E. G.**	:	bouffées généralisées de grande amplitude d'activités delta et thêta s'aggravant au cours de l'évolution.
9. **Anatomie pathologique**	:	biopsie cérébrale.
— *Histologie*	:	discrète raréfaction neuronale. foyer de neurones thésaurisés dans les III[e] et V[e] couches. neurones globulaires et pyriformes avec noyau excentré. dans les cytoplasmes : masses finement granulaires et refringentes ; aspect de neurones utriculaire ; gliose oligoastrocytaire modérée mais diffuse.
— *Histochimie*	:	dans les neurones : — P.A.S. + — oil red 0 + — bleu alcian + —
10. **Microscopie électronique**	:	corps membraneux et granulomembraneux. corps zébrés. matériel granuleux isolé. corps granulovésiculaires. lipofuschine dans quelques cellules.
11. **Biochimie**	:	non pratiquée.
CONCLUSION	:	lipidose atypique.

THESAURISMOSE NEUROVISCERALE AVEC CORPS CURVILINEAIRES : 1968

DUFFY et Coll.

1. **Age de début**	:	3 ans.
2. **Sexe**	:	masculin.
3. **Critères cliniques**		
— *Epilepsie*	:	crises inaugurales à 3 ans, 2 fois par mois environ, de type tonique. augmentation de la fréquence dans les 3 mois suivants jusqu'à 30 par jour et apparition de mouvements cloniques, puis dans les années suivantes, myoclonies de la face et des membres.
— *Neurologie*	:	ataxie. hypertonie musculaire discrète. hyperréflectivité, cutanés plantaires en flexion. puis réduction du développement psychomoteur. tremblement, titubation.
— *Viscères*	:	0.
— *Ophtalmologie*	:	atrophie optique bilatérale, avec dégénérescence maculaire sans tache rouge cerise.
4. **Evolution**	:	mort à 6 ans après un épisode fébrile et troubles respiratoires.
5. **Famille**	:	rien à signaler dans la famille.
6. **Radiologie**	:	examens normaux.
7. **Biologie**	:	sang : examen normal. urines : examen normal. L.C.R. : examen normal.
8. **E. E. G.**	:	ralentissement et désorganisation des tracés. quelques activités paroxystiques.
9. **Anatomie pathologique**	:	biopsie cérébrale et autopsie. atrophie pariéto-occipitale. atrophie grave des lamelles cérébelleuses.
— *Histologie*	:	cortex : dépopulation neuronale focalisée ; seules quelques cellules sont un peu distendues. pas d'excentration nucléaire. matériel finement ou grossièrement granulaire, quelquefois homogène, éosinophile, dans le cytoplasme neuronal. mêmes altérations dans les neurones des noyaux de la base, de la moelle et du cortex cérébelleux, mais plus marquées, avec excentration nucléaire. dans le thalamus et le locus niger, matériel de forme globuleuse comme une inclusion, entouré d'un halo clair, éosinophile ou amphophile. rétine : dégénérescence des couches granuleuses des bâtonnets et des cônes. rate : histiocytes spumeux.
— *Histochimie*	:	sur les coupes à congélation matériel : — P.A.S. + — soudan noir + — oil red 0 + sur les coupes en paraffine, les affinités tinctoriales diminuent un peu. le matériel est extractible par le chloroforme méthanol.
10. **Microscopie électronique**	:	corps curvilinéaires. corps zébrés.
11. **Biochimie**	:	composition lipidique dans les limites de la normale. pas de changement significatif en faveur d'une gangliosidose.
CONCLUSION	:	ceroïde - lipofuscinose neuronale.

UN SECOND TYPE D'IDIOTIE AMAUROTIQUE INFANTILE TARDIVE : 1968 — Cas n° 1

GONATAS et Coll.

1. **Age de début**	:	3 ans.
2. **Sexe**	:	féminin.
3. **Critères cliniques**		
— *Epilepsie*	:	crises grand mal pendant les quatre premiers mois de la maladie. améliorées par le valium. précédées par un bref épisode de clonies des bras lors d'une pharyngite. trois ou quatre épisodes de type absence.
— *Neurologie*	:	laisse tomber les objets. réduction des acquisitions verbales mange avec moins d'adresse. puis épisode de fixité du regard, suivi d'hyperactivité. ataxie. régression psychomotrice.
— *Viscères*	:	normaux.
— *Ophtalmologie*	:	au début vision bonne, papilles normales. mais abolition bilatérale du réflexe maculaire à la lumière. puis atrophie optique et pigmentation granulaire péri-maculaire.
4. **Evolution**	:	aggravation de la détérioration. crises multiples. état clinique inchangé à 6 ans 1/2.
5. **Famille**	:	rien à signaler dans la famille.
6. **Radiologie**	:	examens normaux.
7. **Biologie**	:	sang : examen normal. urines : examen normal. L.C.R. : examen normal.
8. **E. E. G.**	:	pointes lentes de hauts voltages, irrégulières, sans décharges de pointes. puis rythmes à 3-7 c/s avec polypointes ondes. puis décharges de polypointes ondes.
9. **Anatomie pathologique**	:	biopsie cérébrale.
— *Histologie*	:	cytoarchitectonie conservée. élargissement modéré du cytoplasme. excentration nucléaire. répartition périphérique de la substance de Nissl. jamais de dégénérescence utriculaire typique. matériel cytoplasmique granuleux. jaune pâle à l'hématéine-éosine, donc comme la lipofuscine. pas de gliose, ni de surcharge dans les cellules gliales.
— *Histochimie*	:	matériel extrait par le chloroforme méthanol. autofluorescence jaune. matériel : — soudan noir + — oil red 0 + — P.A.S. + sur coupe à congélation non modifiée après amylase diminué en paraffine. phosphatases acides : intenses dépôts granulaires brun-noir autour des noyaux neuronaux.
10. **Microscopie électronique**	:	cytosomes multilamellaires caractéristiques.
11. **Biochimie**	:	non pratiquée.
CONCLUSION	:	ceroïde - lipofuscinose neuronale.

UN SECOND TYPE D'IDIOTIE AMAUROTIQUE INFANTILE TARDIVE : 1968 — Cas n° 2
GONATAS et Coll.

1. **Age de début** : 3 ans 1/2.
2. **Sexe** : masculin.
3. **Critères cliniques**
   — *Epilepsie* : crise inaugurale à 3 ans 1/2.
   augmente en fréquence et gravité pendant les six premiers mois.
   crises partielles de type adversif sans mouvements toniques ni cloniques.
   mauvais contrôle par le traitement.
   à 5 ans, crises moins intenses réagissant bien au valium.
   — *Neurologie* : perte progressive des facultés psychomotrices.
   ataxie marquée.
   amélioration transitoire de la marche et du langage.
   à 5 ans, réduction des acquisitions verbales, ne peut s'asseoir seul.
   perte du contact avec l'environnement.
   hypertonie musculaire des quatre extrémités.
   hyperréflectivité et Babinski bilatéral.
   — *Viscères* : normaux.
   — *Ophtalmologie* : diminution importante de l'acuité visuelle.
   F.O. atrophie optique modérée.
   troubles pigmentaires dans les champs maculaires et périmaculaires.
4. **Evolution** : aggravation progressive du déficit psychomoteur.
   persistance des crises.
   puis état clinique stationnaire.
5. **Famille** : du côté paternel : 11 membres de la famille sur quatre générations ont eu une histoire de détérioration progressive du S.N.C.
6. **Radiologie** : E° dans les limites de la normale.
7. **Biologie** : sang : examen normal.
   urines : examen normal.
   L.C.R. : examen normal.
8. **E. E. G.** : désorganisation marquée de l'activité électrique.
   nombre augmenté de décharges de pointes ondes de 1 à 2 par seconde.
9. **Anatomie pathologique** : biopsies nerveuses et rectales normales.
   biopsie cérébrale :
   — *Histologie* : cytoarchitectonie conservée.
   élargissement modéré du cytoplasme.
   excentration nucléaire.
   répartition périphérique de la substance de Nissl.
   jamais de dégénérescence utriculaire typique.
   matériel cytoplasmique granuleux.
   jaune pâle à l'hématéine éosine, donc comme la lipofuscine.
   pas de gliose, ni de surcharge dans les cellules gliales.
   — *Histochimie* : matériel extrait par le chloroforme méthanol.
   autofluorescence jaune.
   matériel :
   — soudan noir +
   — oil red 0 +
   — P.A.S. +
   sur coupe à congélation, non modifié après amylase, diminué en paraffine.
   phosphatases acides intenses, dépôts granulaires brun-noir autour des noyaux neuronaux.
10. **Microscopie électronique** : cytosomes multilamellaires caractéristiques.
11. **Biochimie** : non pratiquée.

CONCLUSION : ceroïde - lipofuscinose neuronale.

LIPIDOSE SYSTEMIQUE INFANTILE TARDIVE : 1968 — Cas n° 1

DERRY et Coll.

1. **Age de début** : 1 an.
2. **Sexe** : masculin.
3. **Critères cliniques**
   — *Epilepsie* : pas de crise.
   — *Neurologie* : réduction du langage.
   perte de la marche et du sourire.
   incoordination des membres supérieurs.
   hypotonie pyramidale progressive.
   peut suivre les objets des yeux.
   — *Viscères* : normaux.
   — *Ophtalmologie* : examen normal.
4. **Evolution** : crises de décérébration lors de stimulation
   troubles respiratoires
   décès à 4 ans et 8 mois.
5. **Famille** : consanguinité des parents cousins au deuxième degré.
   un frère plus âgé présentant une neurolipidose
6. **Radiologie** : E° discrète atrophie cortico sous-corticale.
   squelette normal.
7. **Biologie** : sang : examen normal.
   urines : examen normal.
   L.C.R. : examen normal.
8. **E. E. G.** : activité lente à 2 - 2,5 c/s.
   décharges synchrones plus amples à gauche.
   pointes et ondes lentes complexes en frontal et pariéto-occipital gauche.
   S.L.I. sans effet.
9. **Anatomie pathologique** : biopsie du nerf périphérique : pas de lésions.
   biopsie rectale :
   — cellules spumeuses dans la lamina propria.
   — surcharge des neurones des plexus myentériques
   autopsie : atrophie cérébrale modérée.
   — *Histologie* : pertes neuronales discrètes.
   torpédos dans les dendrites apicaux des neurones.
   corps granuleux.
   gliose modérée de la substance blanche.
   cellules spumeuses dans tout le système R.E.
   — *Histochimie* : biopsie rectale : cellules spumeuses de la lamina propria
   grains soudan noir B —
   luxol fast blue —
   oil red 0 —
   P.A.S. + (en congélation).
   neurones myentériques :
   surcharge soudan noir +
   luxol fast blue —
   oil red 0 +
   P.A.S. —
   matériel autopsique :
   1) sur coupes à congélation
   neurones luxol fast blue très +
   P.A.S. +
   soudan noir B gris pâle
   oil red 0 + —
   phagocytes : réactions plus intenses.
   2) sur coupes en paraffine
   neurones luxol fast blue +
   phagocytes : P.A.S. —
   soudan noir B —
   P.A.S. très +
   luxol fast blue +
10. **Microscopie électronique** : non pratiquée.
11. **Biochimie** : grande quantité de ganglioside GM 1.
    augmentation du taux d'hématoside dans la rate

CONCLUSION : Gangliosidose à GM 1 type II.

LIPIDOSE SYSTEMIQUE INFANTILE TARDIVE : 1968 — Cas n° 2

DERRY et Coll.

1. **Age de début** : 13 mois.

2. **Sexe** : masculin.

3. **Critères cliniques**
   — *Epilepsie* : pas de crises.

   — *Neurologie* : détérioration psychomotrice.
   hypertonie progressive.
   Babinski bilatéral.
   quadriplégie spastique.

   — *Viscères* : normaux.

   — *Ophtalmologie* : examen normal.

4. **Evolution** : aggravation de la détérioration et de la spasticité.
   crises de décérébration.
   décès à 4 ans.

5. **Famille** : consanguinité des parents cousins au deuxième degré.
   1 frère avec gangliosidose à GM 1 type II.

6. **Radiologie** : E° : atrophie cérébrale modérée, dilatation des citernes.
   squelette normal.

7. **Biologie** : sang : examen normal.
   urines : examen normal.
   L.C.R. : 0.

8. **E. E. G.** : tracés globalement normaux.

9. **Anatomie pathologique** : 0.

10. **Microscopie électronique** : 0.

11. **Biochimie** : 0.

CONCLUSION : vraisemblablement gangliosidose GM 1 type II par analogie avec son frère.

LIPIDOSE CEREBRALE JUVENILE PRECOCE : 1968

RICHARDSON et Coll.

1. **Age de début** : 3 ans 1/2.

2. **Sexe** : féminin.

3. **Critères cliniques**

— *Epilepsie* :
crise clonique généralisée à 3 ans 1/2.
répétition des crises.
à 6 ans, myoclonies des extrémités et « Starring spells ».
à 6 ans 1/2, myoclonies généralisées, diminuant avec le phénobarbital.

— *Neurologie* :
troubles caractériels d'emblée.
n'a jamais fait sa toilette.
déficit psychomoteur progressif.
à 5 ans, perte de la marche.
alternance de phases hyperactives, anxieuses, convulsions, et de phases d'apathies avec diminution des crises.
à 6 ans 1/2, perte des acquisitions verbales de la compréhension.
hyperréflectivité, cutanés plantaires variables.
peut suivre des yeux les objets qui se déplacent.
à 8 ans, mouvements anormaux des extrémités presque hémiballiques et tremblement fin, répété et rythmique des extrémités.
ne tient plus sa tête droite.
hypertonie musculaire.
Babinski bilatéral.
à 9 ans, troubles de l'état général.
amyotrophie, hypertonie musculaire intense.

— *Viscères* : normaux.

— *Ophtalmologie* :
perte progressive de la faculté de suivre les objets.
perte de la réflectivité pupillaire.
nystagmus irrégulier intermittent.
déviation des yeux d'un côté ou de l'autre.
F.O. pâleur des papilles
pas de tache rouge cerise
pas de pigmentation rétinienne

4. **Evolution** :
perte totale du contact avec l'environnement.
mais réaction de sursaut généralisé aux bruits, tacts.
amyotrophie et hypertonie +++
diminution des mouvements involontaires.
baisse marquée de l'état général.
cécité.
toujours vivante à 9 ans passés.

5. **Famille** :
un frère aîné mort à 17 ans dans un tableau identique.
apparu à l'âge de 2 ans avec hydocéphalie.
un autre mort à 5 mois après vomissements répétés et arrêt du développement.
un cousin germain épileptique sans détérioration mentale.

6. **Radiologie** : examens normaux.

7. **Biologie** :
sang : examen normal.
urines : examen normal.
L.C.R. : diminution des globulines.

8. **E. E. G.** : multiples foyers de pointes migrateurs.
ralentissement progressif des tracés.
pointes occipitales de la S.L.I.

9. **Anatomie pathologique** : biopsie cérébrale.

— *Histologie* : raréfaction neuronale, perte de la cytoarchitecture.
quelques-uns des neurones restants sont dilatés ; le plus souvent ils sont atrophiques.
gliose corticale modérée du cortex.
quelques astrocytes ont un cytoplasme spumeux réticulé.

— *Histochimie* : matériel de surcharge :
— en paraffine
soudan III et IV +, coloration orange
luxol fast blue +, bleu sombre
P.A.S. +
bodian +, gris-noir
acidorésistance
autofluorescence jaune-verte
bleu alcyan —
— sur coupes à congélation
soudan III et IV, coloration rouge foncé
et oil red 0 +
soudan noir B +

10. **Microscopie électronique** : agregats des membranes lisses.
corps sombres de type lysosomial.

11. **Biochimie** : non effectuée.

CONCLUSION : ceroïde - lipofuscinose neuronale.

UN CAS DE LIPIDOSE JUVENILE : 1968

SUZUKI et Coll.

1. **Age de début**	:	5 ans.
2. **Sexe**	:	féminin.
3. **Critères cliniques**		
— *Epilepsie*	:	crises grand mal à 10 ans se poursuivant malgré le traitement, mais moins nombreuses. myoclonies sporadiques.
— *Neurologie*	:	troubles de l'équilibre à 11 ans. retard intellectuel à 12 ans. dysarthrie et réduction du vocabulaire. parole scandée. démarche instable avec polygone élargi. hyperréflectivité. réflexe de bâillement.
— *Viscères*	:	normaux.
— *Ophtalmologie*	:	baisse de l'acuité visuelle. difficulté de perception de la lumière et du déplacement des objets. nystagmus horizontal. F.O. atrophie optique dégénérescence pigmentaire bilatérale de la rétine.
4. **Evolution**	:	persistance des crises. aggravation du déficit mental. toujours vivante à 13 ans.
5. **Famille**	:	1 frère de 7 ans aveugle, avec dégénérescence pigmentaire de la rétine, considéré comme lipidose juvénile bien que Q.I. normal.
6. **Radiologie**	:	0.
7. **Biologie**	:	sang : examen normal. urines : examen normal. L.C.R. : examen normal.
8. **E. E. G.**	:	tracés normaux en dehors des crises.
9. **Anatomie pathologique**	:	biopsie cérébrale.
— *Histologie*	:	légère raréfaction neuronale mais cytoarchitectonie conservée. gonflement du péricaryon et des axones de la plupart des neurones, mais moins important que le Tay Sachs. contenu finement granulaire, jaune clair à l'hématéine éosine. quelques images de dystrophie axonale. cellules gliales gonflées ; multiloculée avec gros granules.
— *Histochimie*	:	réactions correspondantes à la lipofuscine. surcharge neuronale : P.A.S. + acidorésistante soudan noir + oil red 0 + soudan IV + — surcharge des cellules gliales : P.A.S. + acidorésistance non soudanophiles réactions enzymatiques : activité phosphatasique acide élevée dans les péricaryons et axones des neurones ; modérée dans les cellules gliales ; localisée en M.E. dans les inclusions cytoplasmiques anormales et dans les lysosomes.
10. **Microscopie électronique**	:	corps membraneux et empreintes digitales. corps membranovésiculaires. corps de type lysosomial. grandes inclusions granulaires.
11. **Biochimie**	:	lipides totaux normaux. pas d'anomalies des gangliosides.
CONCLUSION	:	ceroïde - lipofuscinose neuronale.

LIPIDOSE DYSTONIQUE JUVENILE : 1968-1969 — Cas n° 1

De LEON, ELFENBEIN et Coll.

1. **Age de début** : entre 4 et 5 ans.
2. **Sexe** : féminin.
3. **Critères cliniques**
   — *Epilepsie* : à 13 ans, première crise généralisée. « Starring Spells ».
   — *Neurologie* : régression psychomotrice.
   marche dystonique.
   ataxie, incoordination.
   incontinence urinaire à 12 ans.
   dysarthrie.
   tendance inappropriée à rire.
   posture dystonique sans mouvements, choréoathétosique.
   pas de rigidité plastique.
   hyperréflectivité, cutanés plantaires en flexion.
   — *Viscères* : normaux.
   — *Ophtalmologie* : discret nystagmus intermittent bilatéral.
   syndrome de Parinaud.
   F.O. normal, acuité visuelle normale.
4. **Evolution** : détérioration progressive avec mutisme.
   grasping réflexe bilatéral.
5. **Famille** : 1 cousin et 1 cousine germains, frère et sœur, présentent un tableau de lipidose juvénile.
6. **Radiologie** : E° : hydrocéphalie modérée.
   mais existence d'un pseudo kyste sous-arachnoïdien supra-sellaire.
7. **Biologie** : sang : 1 % des lymphocytes ont 1 ou 2 vacuoles cytoplasmiques ; myélogramme grands histiocytes spumeux.
   urines : examen normal.
   L.C.R. : examen normal.
8. **E. E. G.** : dans les limites de la normale.
9. **Anatomie pathologique** : biopsie cérébrale.
   — *Histologie* : atrophie discrète sans dépopulation neuronale.
   gliose astrocytaire et microgliale des couches profondes de la substance blanche.
   distension modérée de 75 % des neurones, différente de la dégénérescence utriculaire.
   l'hématéine-éosine montre un cytoplasme gris-bleu, granulaire ou finement spumeux.
   au crésyl violet, apparence granulaire sombre bleu-violet.
   perte de corps de Nissl.
   dilatations axonales et dendritiques.
   — *Histochimie* : I. — **Neurones :**
   autofluorescence négative : pas de lipofuscine.
   sur les coupes à congélation :
   P.A.S. très + dans les neurones des couches III et V.
   sur les coupes en paraffine :
   P.A.S. moins +
   soudan noir + couches III
   oil red 0 + et V.
   II. — **Astrocytes et microglie :**
   P.A.S. + (paraffine et congélation).
   III. — **Péricytes des gros vaisseaux :**
   oil red 0 +
10. **Microscopie électronique** : très nombreux corps cytoplasmiques polymorphes.
    corps lamellés concentriquement ou spiralés.
    corps membranocytoplasmiques plus petits que ceux de Tay-Sachs.
    corps zébrés.
    corps lipofuschiniques.
11. **Biochimie** : pas de lipides en excès.
    enzymes normaux.

CONCLUSION : lipidose atypique.

LIPIDOSE JUVENILE DYSTONIQUE : 1969 — Cas n° 2

De LEON et Coll.

1. **Age de début**	:	6 ans.
2. **Sexe**	:	masculin.
3. **Critères cliniques**		
— *Epilepsie*	:	première crise généralisée a 9 ans.
— *Neurologie*	:	démarche ébrieuse. régression intellectuelle. perte de la marche et de la parole. apathie et indifférence. quadriplégie spasmodique. hyperréflectivité, clonus bilatéral du pied. cutanés plantaires douteux. réflexes abdominaux présents. trimus. membres inférieurs en abduction, semi-flexion pieds en varus equin. réaction dystonique à la stimulation des membres supérieurs. bras en abduction ; flexion des coudes ; rotation interne des poignets.
— *Viscères*	:	0.
— *Ophtalmologie*	:	F.O. normal. E.R.G. réduction des activités photopyques.
4. **Evolution**	:	aggravation progressive. mort à 15 ans par bronchopneumonie.
5. **Famille**	:	1 cousin germain et 1 sœur : lipidose juvénile dystonique.
6. **Radiologie**	:	0.
7. **Biologie**	:	sang : 0. urines : 0. L.C.R. : 0.
8. **E. E. G.**	:	anomalies diffuses. quelques aspects d'activité critique dans les régions fronto-centrales.
9. **Anatomie pathologique**	:	non pratiquée.
10. **Microscopie électronique**	:	non pratiquée.
11. **Biochimie**	:	non pratiquée.
CONCLUSION	:	lipidose atypique.

LIPIDOSE JUVENILE DYSTONIQUE : 1969 — Cas n° 3

De LEON et Coll.

1. **Age de début** : 6 ans.

2. **Sexe** : féminin.

3. **Critères cliniques**
   — *Epilepsie* : 2 crises toniques généralisées à 8 ans.

   — *Neurologie* : à 6 ans, retard psychomoteur.
   hypertonie des extrémités.
   incontinence sphinctérienne.
   ne peut se nourrir, s'habiller, parler.
   démarche enraidie et hésitante.
   puis mutisme akinétique.
   trismus réflexe.
   quadriplégie avec hypertonie plastique et spastique.
   réflexes vifs, clonus bilatéral du pied.
   Babinski droit.
   cutané abdominaux vifs.
   posture dystonique :
   accentuation de la lordose lombaire.
   jambes en extension, abduction.
   pieds fléchis, rotation interne.
   bras en flexion, rotation, abduction interne.

   — *Viscères* : 0.

   — *Ophtalmologie* : F.O. normal.

4. **Evolution** : crises mal contrôlées par la thérapeutique.
   mort à 12 ans par bronchopneumonie.

5. **Famille** : 1 frère et 1 cousin germain : lipidose juvénile dystonique.

6. **Radiologie** : E° : dilatation ventriculaire modérée ; atrophie corticale frontale.

7. **Biologie** : sang : 0.
   urines : 0.
   L.C.R. : 0.

8. **E. E. G.** : normal après les premières crises.

9. **Anatomie pathologique** : non pratiquée.

10. **Microscopie électronique** : non pratiquée.

11. **Biochimie** : non pratiquée.

CONCLUSION : lipidose atypique.

LIPIDOSE INFANTILE TARDIVE : 1969

BERGER et Coll.

1. **Age de début** : 4 ans.
2. **Sexe** : masculin.
3. **Critères cliniques**
   — *Epilepsie* : crises comitiales à 6 ans 3 mois, peu influencées par le traitement ; alternant avec des myoclonies du visage
   — *Neurologie* : et des membres ; début par un arrêt du développement intellectuel, des acquisitions verbales ; langage presque incompréhensible.
   démarche incertaine avec chutes fréquentes.
   pas de signes focalisés.
   — *Viscères* : 0.
   — *Ophtalmologie* : F.O. normal.
4. **Evolution** : aggravation du déficit psychomoteur, des crises comitiales et des myoclonies.
   mort à 7 ans dans un état cachectique.
5. **Famille** : un frère aîné encéphalopathe, arriéré profond, mort à 17 mois d'une bronchite capillaire.
   une sœur jumelle normale.
6. **Radiologie** : examens normaux.
7. **Biologie** : sang : examen normal.
   urines : examen normal.
   L.C.R. : examen normal.
8. **E. E. G.** : crises cliniques et infracliniques fréquentes, parfois subintrantes malgré le traitement.
9. **Anatomie pathologique** : autopsie : atrophie cérébrale.
   — *Histologie* : thésaurismose neuronale :
   finement granuleuse dans le cortex ; cellules de Purkinje et du noyau dentelé.
   globuleuse dans les neurones du thalamus et du locus niger.
   surcharge de certaines cellules gliales.
   lésions hépatiques centrolobulaires avec cellules hépatiques ballonnées (type E de Niemman-Pick) contenant des grains et des vacuoles.
   — *Histochimie* : pas de réaction de la lipofuscine.
   — substance granuleuse des neurones :
   soudan noir +
   luxol fast blue +
   P.A.S. +
   peu soluble dans les solvants organiques
   Baker — (pas de phospholipides)
   Feigin — (pas de cholestérides)
   — substance globuleuse :
   laque d'hématoxyline +
   colorations myéliniques +
   pas d'autofluorescence
   — grains des hépatocytes :
   soudan noir +
   P.A.S. +
   — vacuoles des hépatocytes :
   pas de coloration.
10. **Microscopie électronique** : corps membraneux parfois du type membranocytoplasmique.
    corps zébrés.
    amas de profils lamellaires enchevêtrés du type membranovésiculaire
11. **Biochimie** : légère augmentation des gangliosides GD 1 b et GT 1, mais on ne peut considérer qu'il s'agit d'une gangliosidose.

CONCLUSION : lipidose atypique.

IDIOTIE AMAUROTIQUE INFANTILE TARDIVE : 1969

ELFENBEIN et Coll.

1. **Age de début** : 3 ans 1/2.
2. **Sexe** : masculin.
3. **Critères cliniques**
   — *Epilepsie* : crise inaugurale, crise tonique avec adversion de la tête et opisthotonos.
   2 crises dix jours plus tard.
   à 4 ans et 9 mois, plusieurs épisodes de myoclonies des extrémités inférieures durant 45 secondes sans perte de connaissance.

   — *Neurologie* : après les premières crises : attitude saccadée et instable avec chutes.
   tremblement s'aggravant progressivement.
   puis à 4 ans, incontinence urinaire.
   perte de la marche et de la station debout.
   et brefs épisodes d'enraidissement.
   détérioration mentale et perte des acquisitions verbales.
   hypotonie faciale droite.
   tremblement fin de la tête, du cou, des mains s'exagérant lors des mouvements volontaires.
   réflexes un peu vifs. Babinski gauche.

   — *Viscères* : 0.

   — *Ophtalmologie* : baisse de l'acuité visuelle.
   clignement à la menace à droite.
   macula élargie rouge acajou.
   papilles atrophiques.
   rétine grisâtre entre les papilles et la macula.
4. **Evolution** : après la biopsie corticale : aggravation de la détérioration, vie végétative.
5. **Famille** : 1 frère plus jeune qui est épileptique et a des maculas rouge acajou.
6. **Radiologie** : examens normaux.
7. **Biologie** : examens normaux.
8. **E. E. G.** : fréquentes décharges de pointes surtout frontopolaires, bilatérales et synchrones, souvent accompagnées d'une onde lente.
   pas de relations particulières avec les contractions musculaires et les myoclonies.
9. **Anatomie pathologique** : biopsie cérébrale :

   — *Histologie* : pas de pertes neuronales, cytoarchitectonie conservée.
   distension légère des péricaryons neuronaux par un pigment jaune pâle, constitué d'amas de granules, de 1 à 2 microns.
   gliose astrocytaire du cortex profond avec surcharge modérée.

   — *Histochimie* : pas d'autofluorescence.
   P.A.S. +
   soudan noir B +
   nitrate d'argent ammoniacal +, bleu-noir
   acidorésistance +
10. **Microscopie électronique** : corps denses de type lysosomial.
    quelques corps zébrés.
    cytosomes multilamellaires en grand nombre.
    quelques corps lipofusciniques.
11. **Biochimie** : non pratiquée.

CONCLUSION : ceroïde - lipofuscinose neuronale.

IDIOTIE AMAUROTIQUE JUVENILE : 1969 (4 cas)

GONATAS et Coll.

	Cas n° 1	Cas n° 2	Cas n° 3	Cas n° 4
1. **Age de début** ..	6 ans	6 ans	1 an	6 ans
2. **Sexe**	non indiqué	non indiqué	non indiqué	non indiqué
3. **Critères cliniq.** âge des premières crises épileptiques	pas de crises	pas de crises	4 ans	6 ans
signes neurolog.	non rapportés	non rapportés	non rapportés	non rapportes
atteinte viscér.	non signalée	non signalée	non signalée	non signalée
ophtalmologie	baisse de l'A.V. à 6 ans : 1er signe atrophie optique perte du réflexe à la lumière à 8 ans diagnos. au F.O.	baisse de l'A.V. à 6 ans : 1er signe perte du réflexe à la lumière rétinite pigment. à 8 ans diagnos. au F.O.	perte du réflexe à la lumière à 4 ans 1/2 diagnos. au F.O.	pâleur papillaire macula granul. perte du réflexe à la lumière à 13 ans diagnos. au F.O.
4. **Evolution**	non rapportée	non rapportée	non rapportée	non rapportée
5. **Famille**	rien dans la famille	rien dans la famille	rien dans la famille	rien dans la famille
6. **Radiologie**				
7. **Biologie**	non rapportée	non rapportée	non rapportée	non rapportée
8. **E.E.G.**	normal	irrégulier avec ondes lentes	irrégulier avec pointes ondes et ondes lentes paroxystiques	irrégulier avec ondes lentes

9. **Anatomie path.** quatre biopsies cérébrales.
— *Histologie* .. pas de pertes neuronales.
cytoarchitectonie conservée.
pas de gliose.
surcharge légère du cytoplasme dans tous les neurones et la plupart des astrocytes.
surcharge constituée de petits granules jaunes pâles à l'H.E..
pas de neurones ballonisés.
mais substance de Nissl refoulée en périphérie et quelques noyaux excentrés.
pas de dilatation des axones ni des dendrites.

— *Histochimie* surcharge : P.A.S. + rouge sombre ; soudanophilie + —

10. **Microscopie électronique** .. nombreuses organelles de type lipofuscinique avec inclusions en empreintes digitales.

11. **Biochimie** .... non pratiquée.

CONCLUSION .... céroïde - lipofuscinose neuronale.

GANGLIOSIDOSE JUVENILE à GM 2 : 1970

SUZUKI et Coll.

1. **Age de début** : 6 ans.

2. **Sexe** : féminin.

3. **Critères cliniques**

— *Epilepsie* : crises généralisées tonicocloniques à 8 ans, fréquentes et mal contrôlées.
puis crises toniques brèves à 13 ans.
pas de myoclonies.

— *Neurologie* : entre 6 et 9 ans : troubles caractériels, perte des acquisitions verbales.
incontinence urinaire.
ne s'habille plus, ne joue plus, se désintéresse d'elle-même.
à 9 ans muette ; obéit aux ordres simples.
ataxie du tronc et des membres ; marche impossible.
dysmétrie des membres supérieurs.
hypertonie musculaire.
mouvements athétoïdes des mains.
hyperréflexie puis Babisnki bilatéral.
puis, à 10 ans, mouvements choréiformes.
et à 11 ans posture dystonique, tremblements des doigts et grimace réflexe.
à 12 ans, troubles de la déglutition, pneumonie, tremblements constants de la face et des doigts, perte du sourire.
hypertonie spasmodique des membres inférieurs.
amyotrophie.

— *Viscères* : normaux.

— *Ophtalmologie* : suit des yeux, cligne à la menace.
petit nystagmus terminal.
F.O. normal.

4. **Evolution** : aggravation progressive des signes neurologiques et des crises épileptiques.
mort à 15 ans : bronchopneumonie de déglutition.

5. **Famille** : rien à signaler dans la famille.

6. **Radiologie** : E° dans les limites de la normale.

7. **Biologie** : sang : examen normal.
urines : examen normal.
L.C.R. : protéinorachie entre 0.45 et 0.64 g/litre.

8. **E. E. G.** : au début, pointes ondes dominant en temporo occipital gauche, puis ralentissement modéré et diffus sans activité paroxystique (l'E.M.G. est normal).

9. **Anatomie pathologique** : autopsie :
atrophie cérébrale.
atrophie cérébelleuse.

— *Histologie* : gonflement neuronal modéré moins marqué dans le cortex que dans les noyaux gris de la base et dans le cervelet.
2 types de granules composent la substance accumulée :
— gros grains (8-10 microns) jaune, bleu clair à l'hématéine-éosine dans le thalamus et les noyaux de la base ;
— petits grains (moins de 5 microns) peu colorables à l'hématéine-éosine dans les neurones du cortex et leurs prolongements et dans les cellules des cornes antérieures.
— surcharge de quelques neurones de la rétine.
— astrocytose de la substance grise avec surcharge.

— *Histochimie* — gros granules :
P.A.S. très +
soudan IV peu +
acidorésistance faible.
— petits grains :
P.A.S. —
soudan IV peu +
non acidorésistants.

10. **Microscopie électronique** : corps membranocytoplasmiques analogues à ceux de Tay-Sachs
corps zébres.
grands corps composés hétérogènes.

11. **Biochimie** : taux élevés des gangliosides totaux surtout dans la substance grise (deux fois plus que dans la substance blanche) mais pas d'augmentation du cholestérol comme dans le Tay-Sachs, mais augmentation des gangliosides GM 2 à la chromatographie, comme dans le Tay-Sachs

CONCLUSION : gangliosidose à GM 2.

SURCHARGE CEREBRALE EN LIPOFUSCINE (CEROIDE) : 1970

RYAN et Coll.

1. **Age de début** : 1 an 1/2.
2. **Sexe** : masculin.
3. **Critères cliniques**
   — *Epilepsie* : crises cloniques à 20 mois.
   secousses myocloniques fréquentes.
   — *Neurologie* : petit retard d'emblée du développement psychomoteur.
   régression à partir de 15 mois.
   à 2 ans, déficit moteur et chutes.
   ne reconnaît plus ses parents.
   ne parle pas, ne comprend pas, ne sourit plus.
   tendance à somnoler.
   attitude anormale des mains : pouces repliés, autres doigts tendus.
   se balance sans arrêt d'avant en arrière.
   fibrillations de temps en temps dans les bras et les jambes.
   hypertonie musculaire.
   remue sans arrêt de façon inappropriée.
   hyperréflexivité et Babinski gauche.
   — *Viscères* : 0.
   — *Ophtalmologie* : F.O. : papilles normales.
4. **Evolution** : ne tient plus debout.
   à quatre pattes se balance d'avant en arrière.
   spasmes myocloniques très fréquents.
   mort à 3 ans et 5 mois de bronchopneumonie.
5. **Famille** : un oncle paternel épileptique depuis l'âge de 18 ans.
6. **Radiologie** : 0.
7. **Biologie** : sang : 0.
   urines : examen normal.
   L.C.R. : 0.
8. **E. E. G.** : nombreuses ondes lentes diffuses.
   pas d'anomalies focales paroxystiques.
9. **Anatomie pathologique** : autopsie : atrophie cérébrale diffuse et dilatation ventriculaire.
   — *Histologie* : matériel granulaire dans le cytoplasme :
   des neurones.
   des macrophages du S.N.C.
   des cellules du S.R.E. des viscères.
   sur coupes en congélation et en paraffine :
   granules de 1 à 1,5 p.
   autofluorescence jaune-vert.
   insolubles dans chloroforme, alcool éthylique, xylène.
   gliose diffuse.
   atteinte des neurones du cortex, noyaux gris centraux, cervelet et moelle.
   gliose de la substance blanche.
   — *Histochimie* : donne les réactions de la lipofuscine :
   oil red 0 légèrement +
   soudan noir B légèrement +
   P.A.S. fortement +
   acidorésistance au Ziehl-Nielsen
   luxol fast blue fortement +
10. **Microscopie électronique** : non pratiquée.
11. **Biochimie** : pas d'anomalies des gangliosides.
    augmentation dans le S.N.C. des esters du cholestérol et des glycolipides.

CONCLUSION : céroïde - lipofuscinose neuronale.

CEROIDE - LIPOFUSCINOSE NEURONALE : 1970 — (26 cas)

ZEMAN - DYKEN - DONAHUE - HOFFMAN - WATANABE - GREEN

1. **Age de début** : à n'importe quel moment du développement post-natal.
au même âge pour les membres d'une même famille.

2. **Sexe** : masculin (14).
féminin (12).

3. **Critères cliniques**

— *Epilepsie* : les crises : premier signe dans le tiers des cas toujours retrouvées à un moment donné.
type grand mal le plus souvent.
plus rarement crises myocloniques ou petit mal.
tous les types de crises peuvent apparaître en cours d'évolution.

— *Neurologie* : détérioration intellectuelle, premier signe dans 12 % des cas.
puis toujours présente, progressive, parfois stationnaire parfois quelques troubles du comportement.
troubles moteurs très variables depuis la petite gêne fonctionnelle jusqu'à la rigidité avec contractures en flexion.
atteinte initiale des extrémités inférieures avec démarche ataxique.
mouvements dystoniques et athétosiques des membres supérieurs.
gêne de la mastication et déglutition.
dysarthrie.

— *Viscères* : normaux.

— *Ophtalmologie* : baisse de l'acuité visuelle.
avec parfois F.O. normal ou non spécifique.
vision centrale presque toujours atteinte la première.
deux lésions fondamentales de la rétine.
— les atrophies (atrophie optique, rétinienne, vaisseaux rétrécis) ;
— les pigmentations (dégénérescence granulaire de la macula ; troubles pigmentaires de la périphérie de la rétine).
parfois association de deux types de lésions.
jamais de tache rouge cerise.

4. **Evolution** : au début, progression lente avec rémissions.
plus rapide après l'apparition des crises, surtout si mal contrôlées.
mort par phénomènes intercurrents ou secondaires aux troubles neurologiques.
durée de la maladie très variable.

5. **Famille** : pas de caractère racial.
évolution identique dans les cas familiaux.

6. **Radiologie** : E° : atrophie cérébrale.

7. **Biologie** : sang : lymphocytes vacuolisés.
hypergranulation azurophile des neurophiles (parfois retrouvés dans la famille).
hyperactivité de la bêta-glycuronidase, bêta-galactosidase et alpha-fucosidase.
urines : excrétion augmentée de carnosine, ansérine, histidine.
L.C.R. : normal.

8. **E. E. G.** : toujours anormal et s'aggravant progressivement.
bouffées d'ondes lentes diffuses et synchrones.
complexes occasionnels de pointes ondes.
puis désorganisation progressive des tracés.

9. **Anatomie pathologique** : atrophie cérébrale fréquente (hémisphères, cervelet).

— *Histologie* : cortex atrophique.
perte neuronale sévère (rétine, cortex, noyaux gris, cervelet), avec souvent état spongieux.
arrondissement des contours cellulaires.
surcharge cytoplasmique granulaire de coloration jaunâtre.
corps myocloniques de type protéique dans le lausniger.

— *Histochimie* : lipopigments autofluorescents aux U.V.
réaction de la céroïde ou lipofuscine.
P A.S. +
soudan noir +
fuscine acide +
oil red 0 +
réaction indophénol +
réaction dissociée au L.F.B.
phosphatase acide très active.

10. **Microscopie électronique** : corps lipofusciniques classiques.
corps curvilignes.
corps contenant des membranes en empreintes digitales.

11. **Biochimie** : pas d'augmentation de gangliosides.
ni d'autres lipides.
pas de déficit enzymatique reconnu.

CONCLUSION : céroïde - lipofuscinose neuronale.

MALADIE DE BATTEN - SPIELMEYER - VOGT (Céroïde lipofuscinose neuronale)
Cas n° 1 — 1971 — HERMANN et Coll.

1. **Age de début**	:	3 ans.
2. **Sexe**	:	féminin.
3. **Critères cliniques**		
— *Epilepsie*	:	convulsions progressives répétées de type myoclonique, cinétiques et akinétiques. développement d'une réponse photomyoclonique. spasmes myocloniques et surtout lors du bruit et du tact.
— *Neurologie*	:	retard mental à partir de 3 ans. absence de réponse aux ordres. instabilité de la marche. secousses exagérées des doigts. perte progressive des acquisitions verbales, de la marche ne peut se laver, ni manger seule. spasticité des membres supérieurs. hypertonie des membres inférieurs. hyperréflectivité. Babinski droit puis bilatéral.
— *Viscères*	:	normaux.
— *Ophtalmologie*	:	macula de l'œil droit plus rouge et plus nette que normalement.
4. **Evolution**	:	aggravation progressive du retard mental. persistance des crises malgré le traitement. mort à 5 ans 1/2 de pneumonie.
5. **Famille**	:	rien à signaler dans la famille.
6. **Radiologie**	:	0.
7. **Biologie**	:	sang : 0. urines : 0. L.C.R. : 0.
8. **E. E. G.**	:	activité très anormale avec paroxysmes assymétriques bilatéraux.
9. **Anatomie pathologique**	:	biopsie cérébrale et autopsie 6 mois plus tard : atrophie cérébrale.
— *Histologie*	:	— raréfaction neuronale, cytoarchitectonie conservée. — distension généralisée du cytoplasme neuronal par un matériel anormal dans toutes les zones du S.N.C., les ganglions rachidiens et sympathiques, les plexus myentériques, la rétine (couche ganglionnaire, couches nucléaires externes, portions internes des cônes et des bâtonnets). — matériel identique dans les corpuscules de Malpighi de la rate et les centres germinatifs des ganglions lymphatiques. — matériel homogène, faiblement éosinophile, d'aspect vitreux non pigmenté, déplace la substance de Nissl en périphérie. — astrocytose des couches corticales profondes et de la substance blanche sans démyélinisation. — gliose des noyaux gris. — raréfaction très importante des grains du cervelet, moindre des cellules de Pukinje. — hypertrophie de la glie de Bergmann.
— *Histochimie*	:	en paraffine : conservation des lipides soudan noir + P.A.S. faiblement + fuscine aldéhyde + au cryostat : oil red 0 très + autofluorescence en U.V. : matériel jaune-vert (céroïde ou lipofuscine). activité phosphatique acide + dans le cytoplasme neuronal. macrophages périvasculaires : matériel P.A.S. +
10. **Microscopie électronique**	:	inclusions à corps membraneux, identiques dans le matériel biopsique et autopsique. corps zébrés.
11. **Biochimie**	:	pas d'augmentation des gangliosides. ni d'anomalies des autres lipides.
CONCLUSION	:	céroïde - lipofuscinose neuronale.

MALADIE DE BATTEN - SPIELMEYER - VOGT (Céroïde lipofuscinose neuronale)

Cas n° 2 — 1971 — HERMANN et Coll.

1. **Age de début** : 4 ans 4 mois.
2. **Sexe** : masculin.
3. **Critères cliniques**
   — *Epilepsie* : 1 crise myoclonique à 5 ans et 7 mois.
   — *Neurologie* : au début : chutes, laisse échapper les objets.
   détérioration rapide (Q.I. à 10).
   perte de la marche.
   ne peut s'habiller et manger seul.
   hypertonie des membres supérieurs.
   contracture en flexion des chevilles.
   réflexes vifs surtout aux membres inférieurs.
   clonus bilatéral des deux pieds.
   Babinski intermittent.
   — *Viscères* : normaux.
   — *Ophtalmologie* : cécité totale dans les trois mois qui suivent le début.
   pupilles ne réagissant pas à la lumière.
   F.O. papilles pâles
   tache rouge argentée à gauche dans le quadrant inféromédian.
   points rouges entourés par une pigmentation brune dans les deux champs maculaires.
4. **Evolution** : état stationnaire, vivant à 7 ans.
5. **Famille** : rien à signaler dans la famille.
6. **Radiologie** : 0.
7. **Biologie** : sang : examen normal.
   urines : examen normal.
   L.C.R. : examen normal.
8. **E. E. G.** : augmentation excessive des activités lentes delta.
   accentuées dans les régions pariétales et centrales droites.
   associées à des décharges épileptiques fréquentes sur les deux hémisphères.
9. **Anatomie pathologique** : biopsie cérébrale.
   — *Histologie* : distension généralisée de la plupart des neurones par un matériel homogène faiblement éosinophile, d'aspect fibreux non pigmenté, déplaçant la substance blanche en périphérie.
   — *Histochimie* : — en paraffine :
   soudan noir B + (conservation des lipides)
   P.A.S. +
   fuscine aldéhyde +
   — au cryostat :
   oil red 0 +
   P.A.S. très +
   autofluorescence en U.V. : matériel jaune-vert (céroïde ou lipofuscine).
   activité phosphatasique acide + dans le cytoplasme neuronal.
10. **Microscopie électronique** : inclusions pléiomorphiques à corps membraneux.
    inclusions mixtes.
11. **Biochimie** : pas d'augmentation des gangliosides.
    ni d'anomalies des autres lipides.

CONCLUSION : céroïde - lipofuscinose neuronale.

GANGLIOSIDOSE JUVENILE à GM 2 : 1971

MENKES et Coll.

1. **Age de début**	:	2 ans.
2. **Sexe**	:	féminin.
3. **Critères cliniques**		
— *Epilepsie*	:	première crise à 2 ans 1/2, s'aggrave malgré la thérapeutique. crises myocloniques fréquentes après 4 ans.
— *Neurologie*	:	à 2 ans démarche instable s'aggravant. alerte et bavarde, mais dysarthrique. démarche spastique et ataxique. ne peut se déplacer seule. hypertonie musculaire des extrémités. tremblement intentionnel bilatéral assez marqué, titubation du tronc. hyperréflectivité, clonus bilatéral du pied. retard intellectuel très discret.
— *Viscères*	:	normaux.
— *Ophtalmologie*	:	F.O. normaux.
4. **Evolution**	:	détérioration intellectuelle. perte de la station debout myoclonies. perte du réflexe maculaire à la lumière.
5. **Famille**	:	rien à signaler dans la famille.
6. **Radiologie**	:	examens normaux.
7. **Biologie**	:	sang : examen normal. urines : examen normal. L.C.R. : examen normal
8. **E. E. G.**	:	degré modéré de ralentissement diffus.
9. **Anatomie pathologique**	:	biopsie cérébrale.
— *Histologie*	:	dilatation neuronale. surcharge granuleuse. dégénérescence myélinique.
— *Histochimie*	:	P.A.S. +
10. **Microscopie électronique**	:	corps membranocytoplasmiques. corps zébrés. inclusions de pigments lipofusciniques. autres corps amorphes.
11. **Biochimie**	:	augmentation des gangliosides GM 2. baisse de l'activité de l'hexosaminidase A.
CONCLUSION	:	gangliosidose à GM 2.

Parmi les observations de la littérature, trois groupes peuvent être dégagés. Dans un premier groupe sont rangées des observations qui, actuellement, ne peuvent être classées dans un cadre défini des neurolipidoses, du fait de l'absence de critères biochimiques et ultrastructuraux. Dans un deuxième groupe, nous rangerons un certain nombre d'observations qui peuvent être classées dans une famille de neurolipidoses : la biochimie démontre la présence d'un lipide en excès, et la microscopie électronique, une ultrastructure concordante ; parfois l'existence d'un seul de ces paramètres apporte un résultat suffisamment explicite. Enfin, le troisième groupe d'observations nous a paru correspondre à des lipidoses atypiques sur les plans morphologiques et biochimiques et ressembler étroitement à nos propres observations.

GROUPE I

Figurent dans ce groupe des observations déjà anciennes qui n'ont pas bénéficié des techniques modernes, ce sont :

— Les trois cas de forme juvénile de l'idiotie amaurotique familiale, type maladie de Spielmeyer-Vogt (Crawley J.W., 1957).

Cette publication insiste surtout sur les aspects électroencéphalographiques qui associent un ralentissement et une désorganisation des tracés et des bouffées de pointes-ondes lentes. Le degré des anomalies correspond à la gravité clinique. La notion de forme juvénile est uniquement fondée sur l'âge de début de la maladie chez ces 3 enfants (7 ans, 7 ans et 7 ans 1/2).

— La lipidose cérébrale juvénile chez un frère et une sœur (Meyer H., Manning C.J. et Wayne F.T., 1961). Ces auteurs rapportent 2 cas considérés comme des maladies de Spielmeyer-Vogt débutant à 8 ans chez la fillette et à 5 ans chez le garçon. Ce sont surtout les aspects électroencéphalographiques qui sont développés, avec dans le cas 1 une exploration stéréo-électroencéphalographique. Les tracés montrent des bouffées de pointes-ondes ou des bouffées d'ondes lentes. L'examen anatomo-pathologique du cas 1 montre une surcharge neuronale dont les caractéristiques histochimiques peuvent correspondre à une céroïde-lipofuscinose neuronale, mais ce ne peut être qu'une supposition. Dans le cas 2, il n'y a pas eu de contrôle anatomique.

L'idiotie amaurotique infantile tardive de type myoclonique (Klinkel-Rasmussen L. et Dyfggve H.V., 1965). Le tableau clinique de cet enfant dont la maladie a débuté à un an par des crises comitiales nocturnes et a duré 3 ans 1/2, ainsi que le tableau anatomo-pathologique, peuvent correspondre à une maladie de Batten (céroïde-lipofuscinose neuronale) ; en effet, cette observa-

tion se rapproche des cas de SEITELBERGER de « variantes myocloniques » des lipidoses cérébrales, actuellement assimilées à la céroïde-lipofuscinose neuronale. Mais on ne peut l'affirmer pour ce cas.

GROUPE II

Le plus grand nombre d'observations que nous avons analysées figure dans ce groupe. L'étude de chaque cas permet de conclure à une maladie bien définie, intégrée dans la classification des neurolipidoses de FREDRICKSON, SVENNERHOLM, LOWENTHAL et ZEMAN.

a) Les gangliosidoses.

① Deux observations sont des gangliosidoses à GM 2 indiscutables, ce sont celles de SUZUKI, SUZUKI, RAPIN et SUZUKI (1970) et celles de MENKES, O'BRIEN, OKADA, GRIPPO, ANDREWS et CANCILLA (1971). Dans l'observation de SUZUKI et coll., le début de la maladie est celui d'une lipidose juvénile, à l'âge de 6 ans, marqué par une détérioration intellectuelle et une perte des acquisitions verbales. Le tableau clinique associe des crises généralisées tonicocloniques à l'âge de 8 ans, une ataxie, des mouvements anormaux et des troubles du tonus. Dans l'observation de MENKES et coll. publiée comme une gangliosidose juvénile à GM 2, le début de la maladie est beaucoup plus précoce (2 ans) et correspond en fait à celui d'une forme infantile tardive. Le terme « juvénile » paraît se justifier du fait de la lente évolution. La maladie débute par une ataxie et un arrêt du développement psychomoteur. Les crises épileptiques apparaissent à 2 ans 1/2, des myoclonies sont notées après 4 ans. D'autres observations ont un tableau clinique à peu près identique et ont été rapportées comme des gangliosidoses GM 2 de type infantile tardif, ce sont celles de BERNHEIMER et SEITELBERGER (1968, 2 cas); de VOLK et coll. (1969) dont l'étude des lipides cérébraux a été faite par YOUNG et coll. (1970); de SCHNECK et coll. (1970), et de KLIBANSKY et coll. (1970). Que l'on considère cette variante de gangliosidose GM 2, de type juvénile ou infantile tardif, ce qui est important, c'est la différence qu'elle représente avec la maladie de TAY-SACHS. Alors que dans cette dernière il y a une absence de l'hexosaminidase A, dans la variante juvénile ou infantile tardive, il n'y a seulement qu'un déficit partiel de cet enzyme dans de nombreux tissus (foie, cerveau), dans le sérum et sur les cultures de fibroblastes de peau, comme l'ont montré SCHNECK et coll. et OKADA et coll. (1971).

Le déficit partiel de l'hexosaminidase A peut expliquer le début plus tardif et l'évolution plus lente de cette maladie, puisque le ganglioside GM 2 ne peut s'accumuler à un taux aussi important que celui du TAY-SACHS. On retrouve un déficit de l'hexosaminidase A chez les membres de la famille, sans signes cliniques. Donc,

sur le plan biochimique, cette forme associe une accumulation du ganglioside GM 2 et un déficit partiel de l'hexosaminidase A ; en microscopie électronique, le cytosome qui est rencontré le plus fréquemment est représenté par le corps membrano-cytoplasmique, identique à celui de la maladie de Tay-Sachs. A côté de ce composant typique, on retrouve des structures lamellaires moins bien définies, des corps membrano-vésiculaires, des corps lipofusciniques et des amas de taille variable constitués de ces divers composants.

Cette forme de gangliosidose est en définitive bien différente de :

— la glangliosidose généralisée à GM 1 ;
— les formes habituelles des idioties amaurotiques infantiles tardives dans lesquelles la microscopie électronique a mis en évidence : des corps curvilignes (Duffy et coll. 1968, Andrews et coll. 1969) ; des corps lipofusciniques (Elfenbein et col. 1969, Ryan et coll. 1970) ; des cytosomes multilamellaires (Gonatas et coll. 1968) ;
— les formes juvéniles d'idioties amaurotiques dans lesquelles s'accumulent des lipopigments (céroïde lipofuscine), tels les cas de Gonatas et coll. 1963, Seitelberger et coll. (1967), Zeman et Dyken (1970).

C'est grâce aux examens chimiques et enzymatiques que l'on peut considérer actuellement cette forme particulière de gangliosidose à GM 2 comme la gangliosidose GM 2 de type III dans la classification de O'Brien.

② D'autres observations publiées, comme « Idiotie amaurotique infantile tardive » par Volk et coll. (1964), « Idiotie amaurotique familiale infantile tardive » par Schneck et coll. (1963) et « Lipidose systémique infantile tardive » par Derry et col. (1968), paraissent appartenir au groupe des gangliosidoses GM 1.

Depuis une dizaine d'années, de nombreuses dénominations ont été utilisées dans la littérature pour désigner ce que l'on appelle maintenant la gangliosidose GM 1 ; on peut retenir :

— Maladie de Tay-Sachs avec atteinte viscérale par Norman et coll. (1959) ;
— Variante de syndrome de Hurler par Craig et coll. (1959) ;
— Pseudo-Hurler par Landing et Rubinstein (1962) ;
— Forme spéciale de l'idiotie amaurotique par Jatzkewitz et Sandhoff (1963) ;
— Lipidose neuro-viscérale familiale par Landing et coll. (1964) ;
— Idiotie amaurotique infantile tardive par Volk et coll. (1964) ;

— Idiotie amaurotique familiale avec stockage viscéral par Farkas-Bargeton (1965);

— Gangliosidose généralisée par O'Brien et coll. (1965);

— Maladie de Tay-Sachs infantile tardive (type Jansky-Bielchowsky par Wallace et col. (1963);

— Lipidose systémique infantile tardive par Gonatas et coll. (1965) et Suzuki et coll. (1968);

— Maladie de Landing par Sacrez et coll. (1967);

— Mono-sialo-gangliosidose majeure par Derry et coll. (1968);

— Gangliosidose généralisée, type Norman-Landing, par Seringe et coll. (1968).

De cette pléthore terminologique, certaines dénominations comme la « lipidose neuroviscérale familiale » et la « lipidose systémique infantile » désignent aussi la forme infantile classique de la maladie de Niemann-Pick et, peut-être, de la maladie de Gaucher ; d'où l'appellation « gangliosidose GM 1 » qui apparait préférable ; elle indique la nature du lipide accumulé dans le cerveau et les viscères mais elle n'est pas idéale, car elle ne rend pas compte de l'accumulation viscérale d'un muco-polysaccharide qui, comme l'ont montré Suzuki et coll. 1969, est vraisemblablement du Kératan-Sulfate. De plus cette appellation ne rend pas compte des 2 types cliniques différents. C'est Derry et coll. qui, en 1968, ont reconnu les 2 types de gangliosidose GM 1 ou monosialoganglio-sidose majeure.

Dans le type I, la maladie commence juste après la naissance, plus exactement entre 0 et 5 mois, et associe à une hépatosplénomégalie des altérations du squelette comparables à celles de la maladie de Hurler. La mort se fait vers 5 mois, le cap de la 2e année est rarement franchi. Sur le plan histologique, les neurones sont ballonisés, des histiocytes spumeux sont rencontrés dans la moelle osseuse et les viscères, les cellules épithéliales des glomérules rénaux ont un aspect graisseux. La microscopie électronique montre des corps membrano-cytoplasmiques analogues à ceux de la maladie de Tay-Sachs. Sur le plan biochimique, il existe une accumulation du monosialoganglioside majeur GM 1 dans le cerveau, le foie et la rate. Okada et O'Brien ont mis en évidence un déficit en bêtagalactosidase.

Dans le type II, la maladie débute plus tardivement entre 7 et 14 mois et ne s'accompagne ni de viscéromégalie ni d'altérations osseuses. La mort survient avant l'âge de 5 ans. Sur le plan histopathologique, il existe une dégénérescence utriculaire des neurones, surtout de la couche superficielle, des histiocytes spumeux dans les viscères, une surcharge des neurones myentériques ; les réactions

histochimiques sont peu différentes de celles de la maladie de Tay-Sachs et en microscopie électronique la surcharge se compose de corps membrano-cytoplasmiques et de corps lamellaires pléiomorphes dans les neurones. Du point de vue biochimique, on ne retrouve l'accumulation de GM 1 que dans le cerveau, et dans la rate on retrouve seulement de l'hématoside (GM 3). Pour O'Brien, ces cas de gangliosidose sans anomalie osseuse font partie du phénotype « gangliosidose généralisée », mais sont génétiquement distincts. Le déficit en bêta-galactosidase y est seulement évoqué, mais on ne l'a pas mis en évidence, et le trouble génétique n'est pas identique à celui de gangliosidose GM 1 de type I ; il peut y avoir des altérations de la même protéine enzymatique, mais avec une substitution d'acides aminés à des loci différents. Les observations que nous avons analysées et qui ont été publiées sous les appellations de « lipidoses sytémiques infantiles tardives » ou « idioties amaurotiques infantiles tardives » paraissent correspondre au groupe des gangliosidoses à GM 1 de type II.

b) **La maladie de Batten** (céroïde-lipofuscinose neuronale)

Figurent dans ce groupe des observations qui ont été publiées sous différentes appellations :

- Lipidose juvénile par Gonatas et coll. (1963), Suzuki et coll. (1968) ;
- Lipidose cérébrale juvénile précoce par Richardson et coll. (1968) ;
- Idiotie amaurotique juvénile par Odor et coll. (1966), Zeman et coll. (1969), Gonatas et coll. (1969) ;
- Idiotie amaurotique infantile tardive par Sluga et coll. (1965), Elfenbein et coll. (1969), Allegranza et coll. (1968) ;
- Second type d'idiotie amaurotique infantile tardive par Gonatas et coll. (1968) ;
- Variante myoclonique des lipidoses cérébrales par Seitelberger et coll. (1967) ;
- Maladie de Batten par Donahue (1967) ;
- Maladie de Batten-Spielmeyer-Vogt par Hermann et coll. (1971) ;
- Céroïde-lipofuscinose neuronale par Zeman et coll. (1969) ;
- Surcharge cérébrale en lipofuscinose (céroïde) par Ryan et coll. (1970) ;
- Thésaurismose neuroviscérale avec corps curvilinéaires par Duffy et coll. (1968).

A ces observations que nous avons analysées, il convient d'ajouter, dans le cadre de la maladie de Batten, une série d'articles antérieurs à 1970 qui ont été regroupés par Zeman en 1971. Il s'agit de :

— Formes d'idioties amaurotiques (Borri et coll. 1966);

— Lipofuscinose diffuse du système nerveux central par Pallis et coll. (1967);

— Encéphalopathie progressive infantile tardive avec troubles du métabolisme des acides gras polyinsaturés par Hagberg et coll. (1968);

— Idiotie amaurotique infantile tardive et maladie de surcharge inhabituelle avec atteinte viscérale par Allegranza et coll. (1968);

— Lipidose neuronale avec atteinte viscérale chez un adulte par Bignami et coll. (1969);

— Maladie par surcharge neuronale avec corps curvilinéaires par Menkes et coll. (1969).

Enfin, très vraisemblablement, il faut inclure dans ce cadre tous les cas de Spielmeyer et Sjögren, de Jansky et de Bielchowsky.

Zeman, dans le *Handbook of Clinical Neurology*, fait une étude très complète de cette maladie qu'il appelle céroïde-lipofuscinose neuronale.

Il en propose la classification suivante :

1) SYNDROME DE BATTEN-VOGT.

2) SOUS-TYPES EVENTUELS.

a) *Type Jansky-Bielchowsky*

Maladie par accumulation de céroïde avec corps curvilinéaires, anciennement considérée comme idiotie amaurotique familiale infantile tardive ou maladie de Bielchowsky-Jansky.

b) *Type Spielmeyer-Sjögren*

Avec corps d'inclusion en empreintes digitales ou avec lipofuscine typique anciennement considéré comme idiotie amaurotique familiale juvénile ou maladie de Batten-Mayou ou de Spielmeyer-Vogt.

c) *Type Kufs*

Avec corps lipofusciniques considéré comme l'idiotie amaurotique familiale adulte ou maladie de Kufs-Hallervorden.

Nous rappellerons les principaux aspects cliniques, morphologiques et biochimiques de la maladie de BATTEN.

ASPECTS CLINIQUES

1° **L'âge de début** de la maladie est très difficile à préciser ; si en moyenne on peut considérer qu'il se situe entre 4 ans et 8 ans 1/2, un certain nombre de petits symptômes peuvent apparaître avant le début évident et ne pas être remarqués par l'entourage : discret retard psychomoteur, comme dans quelques cas de SJÖGREN, petit trouble du langage comme chez trois malades de BIELCHOWSKY, anomalies discrètes du comportement dans un cas de ZEMAN. En fait, il semble bien qu'il n'y a pas un développement tout à fait normal avant l'apparition du premier signe évident.

Les symptômes initiaux les plus fréquents sont les troubles visuels et les crises comitiales.

2° **Le tableau clinique** une fois constitué peut associer, outre les troubles visuels et les manifestations épileptiques, des troubles mentaux, des troubles moteurs et d'autres signes.

* La baisse de l'acuité visuelle est un critère important pour faire un diagnostic précoce. Si l'enfant ne s'en plaint pas, l'attention peut être attirée par une posture anormale de la tête. La cécité totale n'est pas un critère obligatoire de la maladie de BATTEN.

Au point de vue ophtalmologique, deux lésions différentes sont observées : l'atrophie rétinienne et les troubles pigmentaires. Ils peuvent coexister ou non.

* Les crises épileptiques sont non seulement un symptôme initial fréquent, mais elles apparaissent chez presque tous les malades à un stade plus ou moins avancé de la maladie (dans la série de SJÖGREN, sur 115 malades, 97 présentent des convulsions, soit 85 %). Le plus souvent, les crises convulsives sont de type grand mal et leur fréquence est très variable, de quelques crises dans le type SPIELMEYER-SJÖGREN à un véritable état épileptique dans le type JANSKY-BIELCHOWSKY. (Dans la forme juvénile, la fréquence des crises augmente en fin d'évolution et elles sont mal contrôlées par la thérapeutique.) Les crises généralisées représentent souvent le symptôme initial de la maladie. Plus rarement, il s'agit de crises myocloniques ou d'absences petit mal. Pendant l'évolution de la maladie, tous les types de crises peuvent se rencontrer : psychomotrices - myocloniques - akinétiques - toniques et « cérébelleuses ».

Au stade terminal, une hyperexcitabilité myoclonique globale est habituelle avec recrudescence aux stimuli périphériques, ainsi que des fasciculations musculaires incessantes.

3° **Au point de vue psychique,** tous les malades présentent une régression intellectuelle avec perte des acquisitions. Cette régression est habituellement progressive et porte sur l'attention, la mémoire, l'affectivité. Quelquefois, des troubles psychiatriques se manifestent, en particulier les troubles du caractère : oppositionisme, agressivité. Enfin, ces malades deviennent déments et présentent une incontinence totale des urines et des matières.

4° **Les troubles moteurs** sont essentiellement variables depuis la petite gêne fonctionnelle jusqu'à la quadriplégie spasmodique avec contractures en flexions.

Ce sont en général les extrémités inférieures qui sont atteintes le plus précocement et le plus gravement. Au début, cependant, il semble y avoir une séméiologie extrapyramidale avec démarche à petits pas, puis apparaissent les troubles cérébelleux avec ataxie, asynergie, puis surviennent l'hypertonie musculaire et les contractures en flexion. Enfin l'atteinte du système pyramidal se traduit par l'hyperréflectivité, la spasmodicité, le clonus et parfois un signe de Babinski. Les paralysies flasques ne sont jamais observées.

5° **Parmi les autres signes rencontrés,** dont aucun ne paraît spécifique, il convient de citer :

Les troubles du transit intestinal (constipation), l'amaigrissement ou l'obésité et des altérations dermatologiques (gonflement du tissu sous-cutané aréolaire, hyperpigmentation cutanée, décoloration des poils, hirsutisme, dermatite séborrhéique de la face à la phase terminale de la maladie).

6° **Sur le plan radiologique** il existe souvent une hyperplasie de la table interne du diploé ; l'encéphalographie gazeuse met en évidence une dilatation ventriculaire et un élargissement des citernes ; ces aspects confirment l'atrophie cérébrale qui s'oppose à la mégalencéphalie de la maladie de Tay-Sachs.

7° **Les résultats obtenus après étude du plasma et des urines** ne sont pas significatifs. Plus intéressantes sont les anomalies constatées dans les globules blancs : lymphocytes vacuolisés (van Bach et Hortling) et hypergranulation azurophile des neutrophiles (Strouth-Zeman et Merritt). La vacuolisation des lymphocytes serait plus fréquente dans le type Spielmeyer-Sjögren et l'hypergranulation des neutrophiles dans le type Jansky-Bielchowsky.

De telles altérations peuvent être retrouvées chez les parents et les frères et sœurs des malades. Ces altérations témoignent d'une mutation génétique dans ces familles.

8° **L'E.E.G.** est toujours anormal dès que le premier signe clinique apparaît, même s'il s'agit de la baisse de l'acuité visuelle. Il n'y a pas de critères bien précis pour différencier les sous-types. Les anomalies les plus communes sont représentées par des bouffées d'ondes lentes diffuses et synchrones et par des pointes-ondes occasionnelles. Plus tard, les tracés deviennent désorganisés, sans rythme de fond discernable, surtout en fin d'évolution. Il existe parfois des ondes lentes de haute amplitude, apparaissant simultanément avec les secousses myocloniques et ressemblant à celles de la L.E.S.S. L'étude des potentiels évoqués visuels montre une réaction convulsive pour des stimulations à haute fréquence. L'électrorétinogramme, enfin, correspond à la fonction visuelle de chaque malade en particulier. Il permet cependant la distinction entre la cécité rétinienne périphérique de la maladie de BATTEN et la cécité centrale des gangliosidoses. Il facilite aussi le diagnostic précoce des lésions rétiniennes à un stade où l'acuité visuelle est difficile à mesurer et où le F:O. ne montre pas de lésions très nettes.

Le diagnostic des sous-types est fondé sur l'âge de début de la maladie et sur la précession de certains signes par rapport aux autres :

— Début entre 4 et 5 ans par les crises convulsives dans le type JANSKY-BIELCHOWSKY.

— Début après 5 ans par les troubles visuels et la régression psychomotrice dans le type SPIELMEYER-SJÖGREN.

— Quant à la forme adulte de KUFS, elle a un tableau un peu particulier dont on peut distinguer 2 aspects (SEITELBERGER et NAGY 1958) :

- une forme cérébelleuse où prédominent l'ataxie et la dysarthrie ;
- un type nucléaire (noyaux gris centraux) qui se caractérise essentiellement par des troubles extrapyramidaux. Le diagnostic en est difficile, bien souvent fait par l'examen anatomique après autopsie. Il peut en être facilité si un autre membre de la famille présente un autre type de céroïde-lipofuscinose neuronale. Environ 30 cas seulement ont été décrits de cette forme adulte. BOEHME en rapporte 10 cas d'une même famille dans 4 générations avec étude ultrastructurale de 2 cas (1971).

Enfin, sur le plan génétique, la maladie n'a pas d'incidence raciale ; elle paraît affecter également les 2 sexes ; sa répartition semble universelle. C'est celle du gène ou des gènes de la maladie. Il n'y a pas de preuve que les différents sous-types soient dus à un même gène où à des gènes différents. Le mode d'hérédité est de type autosomique récessif. La consanguinité favorise l'apparition de la maladie.

ASPECTS MORPHOLOGIQUES ET BIOCHIMIQUES

Sur le plan anatomique, il y a macroscopiquement une atrophie des hémisphères cérébraux et du cervelet ; le cortex est d'épaisseur réduite.

Histologiquement, la perte neuronale est sévère : on la constate dans la rétine, le cortex cérébral et cérébelleux, les noyaux gris centraux, les neurones restants ont des péricaryons à contours arrondis et contiennent des granules cytoplasmiques de coloration jaunâtre qui sont autofluorescents aux ultraviolets ; ce caractère paraît spécifique de la céroïde-lipofuscine.

L'histo-chimie donne des réactions positives pour le P.A.S. et Soudan noir B. Les neurones du *locus niger* ont des inclusions appelées « corps myocloniques de type protéique » par Seitelberger. En microscopie électronique, ces lipopigments granulaires revêtent différentes formes composées de matières granuleuses et de membranes. On peut en distinguer 3 types :

— Les corps lipofusciniques classiques : tels ceux retrouvés dans les neurones du sujet âgé et reproduits expérimentalement par déficit en vitamine E. Ils sont entourés par une simple membrane et ils comportent deux composantes : une claire, sous forme de vacuole, une sombre, granulaire. L'ensemble du corps a un contour irrégulier.

— Les corps curvilignes (curvilinéaires ou multilamellés) sont entourés d'une simple membrane et sont constitués de structures membraneuses incurvées, en nombre variable. Ce sont des corps résiduels (lysosomes) et l'activité de la phosphatase acide est positive à leur niveau.

— Les corps en « empreintes digitales » sont plus ou moins réguliers, entourés d'une simple membrane et constitués de fragments de membranes plus ou moins bien disposés, affectant l'image d'une « empreinte digitale ».

Ces dépôts peuvent se trouver associés chez un même malade; chez d'autres sujets, il peut y avoir prédominance de l'un des types.

On retrouve sur des biopsies successives ou lors de l'autopsie toujours la même prédominance, ce qui s'oppose à la théorie d'une transformation successive d'un corps en un autre.

Du point de vue biochimique, on sait depuis les travaux de Tingey 1958, Folch-Pi et Lees 1959, Jervis 1959, que les taux de gangliosides sont normaux dans le type Jansky-Bielchowsky.

Des travaux plus récents (Jatzkewitz 1965, Borri 1966, Duffy 1968 et Zeman 1969) montrent que le taux des gangliosides est également normal dans le type Spielmeyer-Sjögren. D'une façon générale, aucune anomalie des sphingolipides n'a été remarquée, et les recherches actuelles se tournent vers le dosage des di- et triphosphoïnositides, des glycoprotéines et de certains muco-polysaccharides.

Zeman et coll., en 1969, ont mis en évidence une anomalie de la composition chimique du cerveau par chromatographie pour séparer les acides aminés libres ; ils ont noté une diminution de la concentration en acide aminobutyrique, ce qui est en rapport avec les altérations sévères de l'appareil dendritique. (Il y a des inter-relations au niveau des membranes neuronales entre les gangliosides, l'acide aminobutyrique et l'acétylcholine.) Cette anomalie biochimique n'a pas encore reçu d'explication.

Nous avons particulièrement insisté sur cette forme spéciale d'idiotie amaurotique, que représente la céroïde-lipofuscinose neuronale, car elle nous paraît représenter l'essentiel du diagnostic différentiel pour les formes de lipidoses juvéniles que nous considérons comme atypiques (dont font partie nos 2 observations).

GROUPE III

Figurent dans ce groupe des observations étudiées du point de vue clinique, biochimique et ultrastructural et dont les résultats ne permettent pas de les regrouper dans un cadre bien individualisé de la classification des neuro-lipidoses. Ces observations nous paraissent très proches à ces différents points de vue de nos propres cas. Nous les considérons comme des lipidoses atypiques.

Nous avons retenu :

— La lipidose cérébrale atypique de Kidd (1967);

— Les trois cas de lipidoses juvéniles dystoniques publiés par de Leon, Kaback, Elfenbein, Percy et Brady 1969, dont le premier cas a fait l'objet d'une étude ultrastructurale par Elfenbein 1968;

— Le cas de lipidose infantile tardive par Berger, Bauman, Escourolle, Launay et Sarrut.

Nous envisagerons les commentaires et discussions de ces 5 observations en les regroupant avec nos 2 cas personnels. Dans une première partie, nous détaillerons les éléments suivants qui représentent les critères d'approche, ce sont :

Les aspects cliniques :

— Age de début ;

— Epilepsie ;

— Myoclonies ;

— Signes neurologiques ;

— Atteinte viscérale ;

— Ophtalmologie ;

— Evolution ;

— Incidence familiale.

Les aspects radiologiques.

Les examens biologiques.

Les tracés électroencéphalographiques.

La discussion diagnostique portera sur ces divers aspects. Certaines affections pourront être facilement éliminées, d'autres posent des problèmes plus difficiles.

Devant le peu de spécificité de ces éléments, c'est en définitive les *examens neuropathologiques* et *neurochimiques* qui affirment le diagnostic. Dans une deuxième partie, nous les commenterons en fonction des observations qui les rapportent. Ils constituent les critères de certitude.

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Le diagnostic d'approche

I. — LES ASPECTS CLINIQUES

1° **L'âge de début** de nos deux observations correspond à celui des formes juvéniles des neurolipidoses. Dans notre cas n° 1, la maladie a commencé entre 4 et 5 ans par un arrêt du développement psychomoteur et des troubles de la démarche. Dans notre cas n° 2, le début de la maladie est un peu plus difficile à préciser du fait de l'apparition d'une splénomégalie à l'âge de 2 ans, cependant entre 4 ans 1/2 et 5 ans sont apparues une maladresse des mains et un changement progressif du comportement avec apathie et modification du faciès.

Pour ce qui est de l'âge de début des autres formes de lipidoses atypiques, il correspond à la forme juvénile des lipidoses cérébrales : il est respectivement de 4 ans, 6 ans et 6 ans dans les 3 cas de DE LEON et coll. ; 9 ans 1/2 pour le cas de KIDD ; 4 ans pour le cas de BERGER et coll.

L'âge de début dans la maladie de TAY-SACHS et dans les gangliosidoses à GM 1 est beaucoup plus précoce : au cours de la 1re année. Cependant, dans le type III de la gangliosidose à GM 2, l'âge de début est celui d'une forme juvénile, d'où la nécessité d'un examen biochimique pour assurer le diagnostic. De ce fait, cette notion de l'âge de début sur lequel reposait la classification anciennne a perdu actuellement de sa valeur.

2° **L'épilepsie.**

Les crises épileptiques dans nos 2 observations sont des crises complexes. Elles sont apparues à l'âge de 8 ans et 7 mois dans notre cas n° 1, soit 5 ans après le début de la maladie, ce qui est classique dans la forme dite juvénile des lipidoses cérébrales.

Le type de crises est un peu particulier, dans son évolution, si l'on considère que la première crise était unilatérale droite tonico-clonique et que les suivantes présentaient parfois un phénomène adversif et étaient généralisées à prédominance droite ou gauche. Une crise nocturne a été mise en évidence lors d'un E.E.G. sous sommeil.

Dans notre cas n° 2, la première crise survient à l'âge de 9 ans, soit environ 4 ans après le début clinique de la maladie, ce qui est conforme avec le type juvénile.

Dans ce cas, les premières crises paraissent avoir été unilatérales tonicocloniques gauches. Mais elles ont été suivies par des crises classiques généralisées de brève durée et des absences se caractérisant par un arrêt de l'activité en cours et un mouvement de flexion de la tête en avant. Ces absences duraient 15 secondes et survenaient en brèves séries de 3 à 20 secondes d'intervalle. Par deux fois, il y aurait eu chute sur les genoux au cours de l'absence (absences atoniques ?).

Dans les autres observations, les premières crises sont apparues plusieurs années après le début de la maladie :

— 4 ans dans le cas de KIDD (soit à l'âge de 13 ans);
— 9 ans dans le cas n° 1 de DE LEON-ELFENBEIN (soit à l'âge de 13 ans);
— 3 ans dans le cas n° 2 de DE LEON (soit à l'âge de 9 ans);
— 2 ans dans le cas n° 3 de DE LEON (soit à l'âge de 8 ans);
— 2 ans dans le cas de BERGER et coll. (soit à l'âge de 6 ans et 3 mois).

Le type des crises paraît quelque peu différent. En effet, aucune des observations ne mentionne le caractère hémigénéralisé, l'aspect adversif, ni les absences. Le déroulement des crises n'est pas détaillé dans ces observations. Leur survenue plus ou moins juvénile.

	Age d'apparition de la 1re crise	Délai d'apparition après le début de la maladie	Types de crises
KIDD	13 ans	4 ans	crises épileptiques majeures
DE LÉON (1)	13 ans	9 ans	crises convulsives cloniques généralisées
DE LÉON (2)	9 ans	3 ans	crises convulsives généralisées
DE LÉON (3)	8 ans	2 ans	crises toniques généralisées
BERGER	6 ans	2 ans	crises comitiales généralisées
Cas I	8 ans 1/2	4 ans	première crise unilatérale tonic clonique droite puis crises généralisées à prédominance droite ou gauche, avec parfois phénomènes adversifs
Cas II	9 ans	4 ans	première crise unilatérale tonic clonique gauche puis crises cloniques généralisé brèves et absences atoniques

Le problème qui peut se poser à propos de l'épilepsie dans ces formes de surcharge lipidique est de savoir si elle est ou non une conséquence de la maladie.

L'épilepsie peut être lésionnelle et dépendre directement de la souffrance neuronale que représente la surcharge, et apparaître de ce fait à la période juvénile ; ce délai témoignerait alors du temps nécessaire à la lésion neuronale pour devenir épileptogène.

L'épilepsie peut être seulement fonctionnelle et considérée sous l'angle métabolique, en rapport avec un trouble du métabolisme des lipides complexes, mais ceci est purement hypothétique, puisque les examens neurochimiques n'objectivent pas un tel dérèglement. Ou bien l'épilepsie est transmise génétiquement, mais dans cet ordre d'idées, il faudrait considérer que le trouble génétique transmis comporte deux aspects : l'épilepsie et le trouble métabolique étroitement réunis.

3° **Les myoclonies.**

Dans notre cas 1, elles apparaissent peu de temps après la première crise épileptique, soit 5 ans après le début apparent de la maladie. Il s'agit au début de myoclonies provoquées, intentionnelles, puis d'un myoclonus permanent des extrémités, prédominant au niveau des mains, et de quelques secousses segmentaires des cuisses, des muscles du tronc et du visage. Les mouvements paraissent accentuer les myoclonies.

Dans notre observation n° 2, les myoclonies apparaissent 5 ans après le début de la maladie, mais un an après les premières crises comitiales. Il s'agit au début de myoclonies spontanées au niveau des doigts, qui deviennent plus tard bilatérales, asymétriques et asynchrones aux deux membres supérieurs. Enfin, les myoclonies sont diffuses, parcellaires et segmentaires.

Les myoclonies sont fréquentes dans certaines formes de surcharge lipidique cérébrale, comme la céroïde-lipofuscinose neuronale (en particulier la variante myoclonique de SEITELBERGER). Elles sont absentes des cas de DE LEON et coll. et KIDD, mais elles sont notées dans l'observation de BERGER et coll. où les myoclonies du visage et des membres alternent avec les crises comitiales.

DE LEON et coll. insistent particulièrement sur l'absence de myoclonies qu'ils considèrent comme un caractère différentiel pour individualiser le cadre de la « lipidose juvénile dystonique ».

Nous ne pensons pas que les myoclonies soient un symptôme fondamental et leur absence ou leur présence ne devraient pas inférer sur le diagnostic clinique. Elles peuvent apparaître très tardivement en fin d'évolution.

4° **Les signes neurologiques.**

Plusieurs éléments sont communs à toutes les observations, d'autres sont particuliers à certaines.

a) Dans tous les cas la démence est mentionnée. Elle se développe lentement. Elle commence par un retard scolaire à 9 ans 1/2 dans le cas de Kidd, c'est d'ailleurs le premier signe, et évolue vers une réduction des acquisitions intellectuelles. Elle devient particulièrement évidente, dans les cas de de Leon et coll., lorsque les enfants entrent à l'école. Dans le cas de Berger et coll., l'arrêt du développement intellectuel et la perte des acquisitions verbales représentent également le premier signe de la maladie à l'âge de 4 ans. Dans notre observation n° 1, le retard du développement psychomoteur est évident entre 4 et 5 ans et paraît être plus rapidement évolutif que dans les autres cas. Dans notre observation n° 2, il n'est évident qu'à 7 ans et nettement objectivé par des tests à l'âge de 8 ans.

Il s'agit dans tous les cas d'une démence simple, caractérisée par une limitation graduelle des intérêts de l'enfant, de ses activités, de ses possibilités mnésiques et mentales. Ces enfants deviennent renfermés et incapables de réaliser de simples demandes. Il n'y a pas de réactions psychotiques, mais tout au plus quelques modifications du comportement et des troubles caractériels.

b) Les signes cérébelleux.

Toutes les observations signalent l'instabilité de la démarche. Celle-ci est hésitante, voire même franchement ataxique dans nos deux cas, et s'accompagne de chutes fréquentes (Berger et coll.). Kidd remarque seulement une tendance à la perte d'équilibre dans la marche quand il y a des obstacles sur le trajet.

Une maladresse des mouvements est notée dans le cas n° 1 de de Leon et coll., et dans notre observation n° 2 ; dans le cas de Kidd, il s'agit d'une véritable incoordination.

Quant à la dysarthrie, il est difficile d'en définir le type exact, par exemple dans l'observation n° 1 de de Leon et coll. Dans notre observation n° 2, la parole nettement explosive est de type cérébelleux.

c) Les signes pyramidaux

Les manifestations paralytiques sont rapportées dans 5 observations : paraplégie dans le cas n° 1 de de Leon et coll., quadriplégie dans les observations 2 et 3 de de Leon et coll., et dans nos deux observations. Elles sont absentes dans l'observation de Kidd et ne sont pas signalées dans celle de Berger et coll.

Ces manifestations paralytiques dans les observations où elles ont été notées sont progressives, succèdent à l'ataxie, commencent par les membres inférieurs et sont manifestes 4 à 5 ans après le début de la maladie. Elles s'accompagnent d'une hyperréflectivité ostéotendineuse.

La composante spasmodique n'est qu'occasionnelle, elle est signalée dans les cas 2 et 3 de DE LEON et coll. et dans nos 2 observations. Dans notre 2e cas, la spasmodicité s'est développée rapidement en 2 mois, et a fait suite à une hyperextensibilité remarquable des membres.

Les réflexes cutanés plantaires sont en flexion 4 fois sur 7 : cas n° 1 de DE LEON et coll., observation de KIDD, de BERGER et coll. et observation personnelle n° 2. Il existe un signe de BABINSKI bilatéral dans notre observation n° 1, unilatéral gauche dans le cas n° 3 de DE LEON et coll. Enfin les cutanés plantaires sont douteux dans le cas n° 2 de DE LEON et coll. Aucune explication valable ne peut être proposée pour élucider le caractère dissocié du syndrome pyramidal. Il ne semble pas que le phénomène paralytique soit suffisant pour expliquer l'absence du signe de BABINSKI.

d) LES SIGNES EXTRAPYRAMIDAUX

Diverses manifestations extrapyramidales sont rapportées dans les observations à l'exception du cas de BERGER et coll. où aucun de ces symptômes n'est signalé.

Les mouvements anormaux sont signalés dans 5 observations. Il s'agit de dystonie et athétose dans le cas n° 1 de DE LEON et coll., d'une dystonie isolée dans les cas 2 et 3 de DE LEON, et dans le cas de KIDD, de mouvements choréoathétosiques des membres supérieurs dans notre observation n° 2.

L'élément dystonique est si remarquable dans les observations de DE LEON et coll. et dans celle de KIDD, qu'elle a permis à DE LEON de décrire la « lipidose juvénile dystonique ». Il s'agit dans ces observations d'une dystonie de posture et de mouvements dystoniques et non pas d'une véritable dystonie de torsion. Au début, le trouble postural apparaît seulement lors de la marche et se traduit par une tendance à l'extension du cou et du dos ; les membres supérieurs présentent une dystonie en flexion. La position verticale facilite cette posture dystonique. Ceci, pour DE LEON, rappelle le syndrome de FOERSTER (MARINESCO et DRAGANESCO 1929) et le syndrome strié (DENNY-BROWN 1962).

Il ne nous semble pas cependant que cette dystonie soit suffisante pour individualiser une forme spéciale dans le cadre des lipidoses atypiques.

L'*athétose* dans le cas n° 1 de DE LEON et coll. présente également un caractère bien particulier, il ne s'agit pas de mouvements athétoïdes spontanés, mais d'un phénomène que DE LEON appelle « mouvements athétoïdes réflexes syncinétiques », ce sont des mouvements de type athétose des doigts et des orteils produits par une mobilisation passive des mains et des pieds. Ainsi l'extension passive de la main produit une flexion réflexe des doigts et la flexion passive de la main entraîne l'extension athétoïde réflexe des doigts. Les mêmes résultats sont obtenus aux extrémités inférieures. De tels phénomènes peuvent être mis en évidence chez des prématurés et des nouveau-nés, mais disparaissent graduellement en quelques mois. Leur persistance est pathologique.

Dans notre observation n° 2, des mouvements choréoathétosiques sont apparus à l'âge de 10 ans, soit 5 ans après le début de la maladie, et ne présentent aucun caractère particulier.

L'hypertonie extrapyramidale se caractérise par une rigidité plastique. Elle est présente dans 2 observations : le cas 3 de DE LEON et coll. et notre cas n° 1. Elle est associée à la spasmodicité pyramidale et son individualisation est difficile, d'autant que les signes classiques dont elle est responsable ne sont pas rapportés.

Enfin le rire anormal est très évident dans 3 observations (cas 1 de DE LEON et coll., observation de KIDD, et notre cas n° 1). Nous rapportons ce rire pathologique à une manifestation dyskinétique, mais il peut très bien être incorporé dans le syndrome démentiel.

e) DES TROUBLES PSEUDOBULBAIRES sont rencontrés dans les observations 2 et 3 de DE LEON et coll. et dans nos 2 cas. Ils sont la cause de broncho-pneumonie de déglutition et du décès des malades. Il n'y a pas de signes de paralysie bulbaire comme SEITELBERGER les a rencontrés dans les variantes myocloniques des lipidoses cérébrales (paralysie de la mastication).

f) LES AUTRES SIGNES NEUROLOGIQUES

Des réflexes anormaux sont notés dans les cas de DE LEON et coll. et de KIDD. Il s'agit d'un trismus dans les cas 2 et 3 de DE LEON et coll. et d'un grasping dans le cas n° 1 de DE LEON et coll. et dans le cas de KIDD.

Une amyotrophie est rencontrée dans nos 2 cas, elle est proximale et atteint les cuisses dans notre observation n° 1; elle est distale au niveau des mains dans notre cas n° 2.

L'amyotrophie est rarement rapportée dans les observations de lipidoses cérébrales. Nous l'avons retrouvée deux fois dans les observations de la littérature .

Dans la lipidose juvénile de Gonatas et coll. 1963, il s'agit d'une amyotrophie des extrémités inférieures ou l'EMG met en évidence une atteinte des cellules de la corne antérieure de la moelle.

Dans le cas de lipidose cérébrale juvénile précoce de Richardson et coll. 1968, il existe une amyotrophie diffuse.

Dans notre observation n° 2, l'EMG montre des signes électriques de souffrance neurogène périphérique partielle modérée.

De telles amyotrophies peuvent être en rapport avec une surcharge pathologique et une raréfaction des motoneurones de la corne antérieure, mais l'absence de contrôle anatomopathologique ne peut l'affirmer.

5° **L'atteinte viscérale.**

Il existe dans notre cas n° 1 une hépatomégalie très discrète et transitoire, sans splénomégalie, associée à un subictère conjonctival et des urines un peu foncées. Il ne nous semble pas y avoir de corrélations avec la thésaurismose neuronale.

Dans notre cas n° 2, le problème paraît plus complexe. En effet, une splénomégalie a été constatée dès l'âge de 2 ans, à l'occasion de rhino-pharyngites répétées. Une hépatomégalie apparaît à l'âge de 7 ans, la splénomégalie reste toujours plus importante. L'étude ultrastructurale du foie ne met en évidence que des cellules réticulaires contenant de grandes vacuoles lipidiques sans structure identifiable. A l'âge de 10 ans, l'hépatomégalie a disparu et la rate est très peu perceptible.

La constatation de cette viscéromégalie pose certains problèmes d'intégration. Elle est absente habituellement dans la maladie de Tay-Sachs (gangliosidose à GM 2). Cependant l'examen ultrastructural et l'analyse chimique ont montré la possibilité d'une surcharge en GM 2 (Normann et O'Brien). L'hépatomégalie est de règle dans la gangliosidose à GM1 ; elle est précoce, au cours du premier semestre de la vie, parfois même dès la naissance ; elle est importante dans la majorité des cas. La rate est fréquemment augmentée de volume, mais dans une proportion moindre que le foie, et chez certains malades elle n'est pas palpable.

Dans les formes à évolution prolongée de la maladie de Niemann-Pick (type C. de Crocker), l'hépatosplénomégalie est signalée le plus souvent au cours des premières années. Au cours de l'évolution l'hépatomégalie peut se stabiliser ou même

régresser, et à partir de 5 ou 6 ans la splénomégalie est nettement plus évidente. Parfois même l'augmentation de volume de la rate peut être isolée.

Enfin, dans la céroïde-lipofuscinose neuronale, il n'y a pas de viscéromégalie habituellement.

Dans le cadre des lipidoses atypiques, la viscéromégalie est absente dans les observations de Kidd et de de Leon et coll. Il existe une hépatomégalie modérée dans le cas de Berger et coll.

La question qui peut se poser est de savoir si cette viscéromégalie témoigne d'une affection généralisée viscéroneuronale ou bien si elle ne reflète qu'un mode de réaction tissulaire et plus particulièrement du système réticulo-histiocytaire. C'est cette dernière hypothèse qui, dans notre cas n° 2, paraît probable, puisque la biopsie hépatique et le myélogramme révèlent l'existence de cellules réticulaires d'allure spumeuse sans organisation particulière de la surcharge lipidique en microscopie électronique.

Dans notre cas n° 1, aucune conclusion ne peut être dégagée, car l'hépatomégalie a été transitoire et n'a pas fait l'objet d'une étude biologique ni histologique.

Dans le cas de Berger, et coll., le problème est peut être différent, car ce sont les cellules hépatiques qui sont lésées ; leur cytoplasme est clair et la surcharge présente, en partie tout au moins, les caractères histochimiques des glycolipides.

Il ne nous semble pas que la présence d'une hépatosplénomégalie doive faire éliminer du cadre des lipidoses atypiques les observations qui la mentionnent.

6° **L'absence de lésions ophtalmologiques.**

C'est un trait commun aux 7 observations que nous avons retenues. Aucune mention n'est faite d'une baisse de l'acuité visuelle et dans tous les cas le F.O. demeure normal.

Déjà, dans la littérature ancienne, plusieurs auteurs avaient noté l'absence d'altération visuelle dans des idioties amaurotiques infantiles. Ainsi dans le cas de Schob (1912) concernant un garçon mort à l'âge de 8 ans, le malade présentait une régression psychique très marquée et quelques troubles moteurs. Westphall et Stoll, en 1925, ont rapporté le cas d'une fillette qui présentait une ataxie à l'âge de 7 ans, puis une régression psychique, et mourut à 16 ans sans devenir aveugle. Il en est de même des malades décrits par Marquès en 1947, Jervis 1950, et Diebold en 1968.

Par certains côtés, ces observations se rapprochent des observations de lipidoses atypiques que nous avons retenues, mais l'absence de critères biochimiques et ultrastructuraux ne nous permet pas de les retenir.

Aucune suggestion ne peut être proposée pour expliquer l'absence de lésions rétiniennes alors qu'elles font partie du tableau clinique de la maladie de Tay-Sachs (gangliosidose GM 2, type I) et de la céroïde-lipofuscinose neuronale. Cependant, dans les observations de la littérature que nous avons analysées, certains malades ont un examen ophtalmologique (en particulier le F.O.) normal. Il en est ainsi des cas de Volk et coll. 1964, Derry et coll. 1968 que nous avons considérés comme des gangliosidoses GM 1 type II, des cas de Ryan et coll. 1970 et des observations 4 et 5 de variantes myocloniques de lipidoses cérébrales de Seitelberger et coll. 1967, qui représentent des céroïdes-lipofuscinoses neuronales, des cas de Suzuki et coll. 1970, et de Menkes et coll. 1971 qui sont des gangliosidoses GM 2 type III.

Les examens électrorétinographiques (cas 1 et 2 de de Leon et coll., et dans notre observation n° 2) sont globalement normaux, alors que les réponses sont très altérées dans la maladie de Tay-Sachs et la céroïde-lipofuscinose neuronale.

7° **L'évolution.**

La durée d'évolution de la maladie est variable et paraît dans ce groupe des lipidoses atypiques essentiellement liée au degré des troubles de la déglutition. Dans les cas 2 et 3 de de Leon et coll. et dans notre cas n° 1, le décès est consécutif à une bronchopneumonie de déglutition.

Quant au mode évolutif lui-même, il comporte une aggravation progressive des facultés psychomotrices aboutissant à un tableau de démence avec paralysies dans la plupart des cas. La fréquence des crises épileptiques augmente ; elles ne sont pas contrôlées par la thérapeutique.

8° **L'incidence familiale.**

On ne peut valablement proposer des conclusions génétiques à propos de ces 7 observations.

Kidd signale l'absence de toute affection neurologique dans la famille de son malade. Dans le cas de Berger et coll., leur malade est le huitième enfant de la famille et le premier-né de deux jumeaux. Sa sœur jumelle et les six autres frères et sœur ont un développement tout à fait normal. Le deuxième enfant, très arriéré, est mort à 17 mois d'une bronchite capillaire. Il n'y a pas de consanguinité chez les parents.

Dans notre cas n° 2, la sœur de notre malade est bien portante, les parents ne sont pas consanguins.

Dans ces 3 observations, l'affection est isolée ; il n'y a aucune incidence raciale ni consanguinité.

L'incidence familiale est évidente dans les 3 cas de DE LEON qui sont apparentés : le cas 1 est le cousin germain des cas 2 et 3 (frère et sœur). Aucune affection neurologique, psychiatrique ou ophtalmologique ne peut être relevée chez les autres membres de la famille, à l'exception d'une cécité tardive chez le grand-père.

L'hérédité pourrait être celle d'une maladie récessive autosomique s'observant chez des homozygotes.

Dans notre cas n° 1, les parents sont cousins germains et leur premier enfant est mort à un âge et à la suite d'une maladie que nous ignorons. La dernière enfant a 3 ans et présente des troubles caractériels. Deux autres enfants de 7 et 11 ans ont un développement normal.

La consanguinité parentale pourrait expliquer une maladie autosomique récessive apparaissant chez un homozygote.

Si ce mode de transmission était confirmé, il serait analogue à celui de la plupart des lipidoses cérébrales.

II. — LES EXAMENS RADIOLOGIQUES

L'encéphalographie gazeuse dans les cas 1 et 3 de DE LEON et coll. et dans notre observation n° 1 met en évidence une atrophie cérébrale avec dilatation modérée du système ventriculaire. Cet examen est normal dans le cas de KIDD.

Ces aspects sont comparables à ceux de la céroïde-lipofuscinose neuronale, mais s'opposent à l'hypertrophie cérébrale de la maladie de TAY-SACHS.

Les autres examens radiologiques apportent un élément négatif intéressant : l'absence de malformations ou d'altérations osseuses.

III. — LES EXAMENS DE LABORATOIRE

Les examens biologiques n'apportent aucun argument en faveur du diagnostic. Le seul élément que l'on puisse retenir est représenté par une vacuolisation des lymphocytes mais à un taux extrêmement bas dans le cas 1 de DE LEON et coll. et dans notre observation n° 2. De telles cellules sont absentes ou ne sont pas signalées dans les autres observations. Le myélogramme dans ces 2 observations montre des cellules spumeuses, de nature histiocytaire dont la morphologie est celle des cellules de PICK. Mais il est bien admis actuel-

lement que cette cellule de Pick ne présente aucun critère de spécificité. On la rencontre non seulement dans la maladie de Niemann-Pick, mais aussi dans la gangliosidose GM 1, la maladie de Wolman. D'autres types de cellules réticulaires sont rencontrés dans les mucopolysaccharidoses.

Les autres examens sanguins, en particulier la chromatographie des lipides sériques, donnent des résultats normaux.

Les examens urinaires tirent leur valeur de leur négativité (amino-acidurie normale, arylsulfatase A urinaire normale, absence de métachromasie).

La composition du liquide céphalo-rachidien est normale, Kidd signale cependant la présence de phospholipides totaux un peu élevés et des céphalines à la limite supérieure de la normale, ce qui est compatible avec un certain degré de dégénérescence du tissu nerveux, y compris la myéline.

Dans nos 2 observations, nous avons remarqué des anomalies de l'électrophorèse du L.C.R., portant sur le taux des gammaglobulines qui sont basses (0,9 % dans notre cas n° 1) et nettement élevées (15 %) dans notre cas n° 2. Un tel résultat est très inhabituel dans les lipidoses cérébrales, mais nous ne pouvons en déduire aucune conclusion.

IV. — LES EXAMENS ELECTROENCEPHALOGRAPHIQUES

Les résultats obtenus dans les différentes observations sont variables et dépourvus de toute spécificité.

Dans l'observation de Kidd, les E.E.G. sont caractérisés par des bouffées généralisées d'activités δ et θ qui s'aggravent au cours des années.

Dans le cas n° 1 de de Leon et coll., l'E.E.G. d'éveil est à peu près normal ; sous sommeil après sédatifs, les tracés sont ralentis, globalement désorganisés. Dans le cas n° 2, les tracés présentent des anomalies diffuses avec quelques activités critiques dans les régions frontocentrales. Enfin, dans le cas n° 3, les E.E.G. sont normaux.

Dans le cas de Berger et coll., les crises avec ou sans manifestations cliniques sont fréquentes.

Dans notre observation I, les tracés sont caractérisés par une activité θ-δ bilatérale avec décharges de pointes ondes diffuses. Ces anomalies irritatives ont une localisation variable selon les enregistrements : temporale, frontale, ou frontocentrale, droite ou gauche.

Dans notre observation II, les tracés sont ralentis, avec une activité δ continue et de nombreuses bouffées de pointes lentes, de pointes-ondes bilatérales ou hémisphériques.

Il n'y a pas de caractéristiques différentielles majeures avec les tracés des gangliosidoses et de la céroïde lipofuscinose neuronale.

V. — DISCUSSION DIAGNOSTIQUE

Les seules données cliniques et paracliniques ne permettent qu'un diagnostic d'approche. En effet, plusieurs affections peuvent être discutées devant le tableau que nous venons de rapporter : démence, épilepsie avec ou sans myoclonies, syndrome cérébello-extrapyramidal.

a) **Certaines peuvent être facilement éliminées,**

c'est le cas de :

1) *La gangliosidose GM 1* dont le début est précoce et qui associe une morphologie particulière avec infiltration cutanéo-muqueuse et anomalies squelettiques, une atteinte multiviscérale avec participation des organes hématopoïétiques et une amaurose. L'atteinte psychomotrice est très précoce et importante. Des crises épileptiques localisées ou généralisées surviennent en fin d'évolution. La durée d'évolution est très brève comme nous l'avons vu.

Au F.O., la tache rouge cerise est de règle. Dans le sang le pourcentage des lymphocytes vacuolisés est élevé ; dans la moelle osseuse, il existe un grand nombre d'éléments mononucléés vacuolisés et des cellules Pick.

Les radiographies du squelette mettent en évidence des anomalies des corps vertébraux lombaires, hypoplasiques, déformés en éperon.

Les tracés E.E.G. successifs aboutissent à une dysrythmie lente généralisée, parfois entrecoupée de bouffées paraxystiques.

2) *Les gangliosidoses GM 2 de type I et II*

Le type I, maladie de Tay-Sachs, apparaît avec une nette prédominance chez des enfants d'origine juive (Ashkenasi). Le début est également précoce vers 3-6 mois en moyenne et se caractérise par une apathie, une irritabilité et une insommie, puis un arrêt et une régression des acquisitions psychomotrices.

Les manifestations épileptiques sont rares. L'hypotonie est très marquée, et il existe une baisse de l'acuité visuelle et une réaction de sursaut au bruit. En cours d'évolution, le déficit psychomoteur s'aggrave, l'amaurose est évidente et une quadriplégie spasmodique s'installe.

Au bout de 1 à 2 ans, l'idiotie amaurotique est typique. Il existe des rétractions tendineuses et une amyotrophie. Les excitations cutanées ou auditives provoquent des spasmes toniques évoquant les crises de décérébration, et sont responsables de mouvements automatiques (réflexes palmaires et plantaires de relâchement). A la période terminale, les troubles de la déglutition entraînent la mort par bronchopneumonie.

La tache rouge cerise au F.O. est précoce. L'atrophie optique est plus tardive. Il existe une mégalencéphalie à l'encéphalographie gazeuse. Il n'y a pas de modifications vertébrales. Le taux des lymphocytes vacuolisés est autour de 15 %. Le médullogramme est normal.

Les E.E.G. sont habituellement normaux pendant la première année, puis présentent la deuxième année des décharges paroxystiques d'activité épileptique.

Dans la maladie de SANDHOFF (gangliosidose GM 2 type II), le tableau est très voisin, mais il n'y a pas d'incidence raciale.

Il apparaît donc que dans ces gangliosidoses le début est plus précoce que dans les lipidoses atypiques, les myoclonies rares ou absentes. L'épilepsie, les signes extrapyramidaux et cérébelleux ne sont pas les traits dominants. Par contre, l'amaurose et la tache rouge cerise sont presque toujours rencontrées. Les examens enzymatiques sanguins, les examens ultrastructuraux et biochimiques du tissu cérébral, après biopsie, affirmeront le diagnostic.

3) *La leucodystrophie de Krabbe.*

C'est une affection beaucoup plus rare (une soixantaine d'observations rapportées). Le début est plus précoce que dans les lipidoses atypiques (entre 4 et 7 mois). Les troubles du comportement sont très souvent inauguraux, associés souvent à des troubles digestifs, parfois c'est un arrêt ou un recul du développement psychomoteur qui attire l'attention. Puis se développent l'amaurose, un nystagmus et une hypertonie des membres inférieurs qui gagnera la partie supérieure du corps. Des crises épileptiques et des myoclonies des membres supérieurs sont signalées, souvent accompagnées d'accès fébriles et de vomissements. En fin d'évolution, il existe une rigidité de décérébration ou une hypotonie. La mort survient du fait de la cachexie et des troubles de la déglutition en 10 à 12 mois.

Au F.O., il existe assez souvent une atrophie optique. L'albuminorachie est élevée (entre 1 et 4 g). L'électroencéphalogramme montre des tracés ralentis avec parfois quelques bouffées de pointes ou de pointes-ondes. L'atrophie cérébale est mise en évidence à l'encéphalographie gazeuse.

Dans cette affection, il convient de retenir son début plus précoce que celui des lipidoses atypiques, ainsi que les troubles digestifs et les accès fébriles absents dans les cas que nous avons retenus. L'amaurose différente de celle des gangliosidoses est consécutive à une atrophie optique qui serait d'origine occipitale. L'hyperprotéinorachie est un élément assez particulier à cette affection.

La confirmation est apportée par l'anatomie pathologique qui met en évidence les cellules globoïdes. L'analyse chimique précise le déficit en cérébroside sulfotransférase.

4) *La leucodystrophie métachromatique* est éliminée du fait de son début précoce, le plus souvent au cours de la 2e année, associant des troubles de la marche, un arrêt des acquisitions psychomotrices et des troubles du comportement. Au cours de l'évolution se développe une paralysie progressive de bas en haut, une atteinte oculomotrice, et des signes cérébelleux : ataxie et dysarthrie. Les crises convulsives généralisées et les mouvements anormaux choréoathétosiques sont rares. A la phase terminale, les troubles de la déglutition sont souvent la cause du décès. Des crises toniques, des troubles respiratoires apparaissent.

Les examens paracliniques assurent le diagnostic :

Le F.O. montre souvent une atrophie optique tardive, l'albuminorachie est souvent supérieure à 0,50 g. L'E.E.G. permet d'éliminer une L.E.S.S. Le ralentissement de la vitesse de conduction nerveuse traduit la localisation périphérique de la surcharge. Beaucoup plus spécifiques sont la présence des granulations métachromatiques dans les urines, la sulfatidurie élevée, l'activité de l'arylsulfatase A urinaire très abaissée, de même que l'activité sulfatasique des leucocytes. Enfin, la biopsie d'un nerf périphérique ou la biopsie rectale confirment le diagnostic et ne rendent pas indispensable la biopsie cérébrale.

5) *Dans le cadre du syndrome de Ramsay-Hunt*, le diagnostic pourrait se poser pour les malades du groupe III de Roger et coll. dont le début de la maladie peut être précoce (entre 3 et 9 ans), bien que l'âge habituel se situe entre 12 et 18 ans. Dans ce groupe, les crises comitiales généralisées sont le plus souvent inaugurales. Il existe toujours des myoclonies d'action, massives et segmentaires ; le syndrome cérébelleux est le plus souvent de type latéral. Des signes spinocérébelleux peuvent s'associer. Les troubles mentaux n'atteignent jamais la gravité de ceux des observations que nous avons retenues. Les E.E.G. montrent des signes de comitialité généralisée : décharges de polypointes, polypointes-ondes avec secousses myocloniques généralisées ; mais il n'y a pas d'anomalies graves du rythme de fond avec tracés désorganisés comme dans les lipidoses.

b) **D'autres affections paraissent plus difficiles à éliminer :**

1) *La gangliosidose GM 2, type III*

Nous avons vu, à propos des observations de SUZUKI et coll. et de MENKES et coll., que le tableau clinique est très voisin sinon identique aux observations que nous avons retenues comme lipidoses atypiques, et de plus il n'existe pas dans ces 2 observations d'anomalies ophtalmologiques. Seuls l'examen en microscopie électronique et la chromatographie des splingolipides permettent un diagnostic certain.

2) *Maladie de Gaucher*

C'est la forme avec atteinte nerveuse et à évolution prolongée qui intervient dans cette discussion (forme juvénile).

C'est une forme relativement rare (20 cas environ dans la littérature). Les premiers signes apparaissent entre 2 et 12 ans et comportent des manifestations extrapyramidales, des dyskinésies, des mouvements athétoïdes et parfois des troubles cérébelleux, des paralysies oculomotrices.

Les crises épileptiques sont quasi constantes, ainsi que l'arriération mentale qui peut évoluer vers la démence. L'atteinte pyramidale est occasionnelle et secondaire. Le F.O. est normal, les E.E.G. non spécifiques.

Les autres signes de la maladie de GAUCHER sont retrouvés, en particulier la splénomégalie, mais l'hépatomégalie est absente. Les autres manifestations sont plus rares (pigmentation, lésions osseuses, adénomégalies).

L'évolution est variable, en rapport avec la gravité de l'atteinte nerveuse.

Seuls les examens anatomopathologiques de la rate, du cerveau permettent le diagnostic ainsi que l'étude des lipides complexes qui retrouve des glucocérébrosides dans la rate mais pas dans le tissu cérébral (mais de telles analyses sont encore trop rares pour pouvoir affirmer l'absence de surcharge dans le système nerveux).

3) *Maladie de Niemann-Pick*

C'est la forme infantile avec participation nerveuse retardée qui doit être discutée (type C de CROCKER).

Elle survient chez des enfants non juifs, et commence par une hépatosplénomégalie dans les premières années, toujours plus modérée que dans le type infantile classique, et le volume de la rate est toujours plus important que celui du foie. Parfois la splénomégalie est absente.

Entre 4 et 6 ans apparaissent les troubles neurologiques, apathie et déficit intellectuel, puis paralysie spasmodique accompagnée de signes cérébelleux. Les crises comitiales sont un peu plus tardives. Des bronchopneumopathies et une insuffisance respiratoire peuvent apparaître et entraîner une décompensation cardiaque. Ces troubles sont liés à l'infiltration des parois alvéolaires par des cellules spumeuses et se traduisent radiologiquement par des images miliaires ou nodulaires.

L'évolution se fait vers la démence accompagnée de crises toniques et de paralysie de la déglutition. La mort survient aux environs de la 10e année.

La dégénérescence maculaire (tache rouge cerise) est rare dans cette forme. Dans le sang, il existe un faible pourcentage de lymphocytes vacuolisés et des signes de l'hypersplénisme. Au myélogramme, la cellule de PICK se retrouve toujours, mais on s'accorde actuellement à la considérer comme non spécifique. La lipidémie et la cholestérolémie sont quelquefois élevées. C'est dans ce cas encore que la biopsie hépatique, splénique ganglionnaire ou cérébrale permet le diagnostic, mais les examens chimiques ne montrent qu'une élévation modérée de la sphingomyéline et une activité subnormale de la sphingomyélinase.

4) *La forme juvénile de la céroïde-lipofuscinose neuronale de Batten.*

Cette forme correspond pour ZEMAN au sous-type SPIELMEYER-SJÖGREN. Nous en avons analysé les caractères dans la discussion de la littérature. L'élément différentiel qui nous paraît le plus important, par rapport aux lipidoses atypiques que nous avons retenues, est représenté par l'atteinte ophtalmologique.

Les autres manifestations nous paraissent comparables à celles des lipidoses atypiques.

Mais seul l'examen en microscope électronique confirme le diagnostic en mettant en évidence la surcharge en lipofuscine, l'étude neurochimique étant négative.

5) *L'épilepsie myoclonique-progressive*

Lors de la XXVIIIe Réunion Neurologique Internationale, VAN BOGAERT définit 3 types anatomocliniques de l'épilepsie myoclonique progressive :

> Un groupe dégénératif avec atteinte des systèmes olivo-dentelés, avec parfois des lésions mésencéphaliques et cérébelleuses, rendant délicat le problème des rapports entre le syndrome de RAMSAY-HUNT et l'épilepsie myoclonique progressive ;

— Un groupe correspondant aux lipidoses, dans lequel s'inscrit essentiellement la variante myoclonique de SEITELBERGER ;

— Un groupe à inclusions. La maladie de LAFORA.

C'est une affection qui débute entre 10 et 17 ans et qui a une durée moyenne de 6 ans. L'hérédité est manifeste : consanguinité.

Des crises généralisées sont toujours présentes, inaugurales. Les myoclonies apparaissent 2 ou 3 ans après les crises. Les E.E.G. ont des tracés ralentis avec des décharges de pointes bilatérales synchrones ou des pointes-ondes isolées ou en bouffées.

Il n'y a pas d'asymétrie et les tracés demeurent relativement stables pendant l'évolution.

La démence est précoce, constante et rapidement progressive. Au cours de l'évolution apparaissent une amyotrophie et souvent une dysarthrie et une ataxie. Les signes pyramidaux et extra-pyramidaux sont plus rares.

Il n'y a jamais d'atrophie optique ni de tache rouge cerise. C'est encore l'examen neuropathologique qui assure le diagnostic en montrant l'existence des corps de LAFORA dans les neurones, dont la signification est toujours obscure (produits dégénératifs ou témoin d'un trouble métabolique).

Pour conclure cette discussion diagnostique, il apparaît que les seuls éléments cliniques, électro-encéphalographiques et biologiques habituels sont manifestement insuffisants pour établir un diagnostic précis. Des explorations biologiques plus complexes, de biopsies des nerfs périphériques permettent le diagnostic de quelques-unes de ces affections. Mais dans la grande majorité des cas, c'est la biopsie cérébrale qui, permettant une étude histopathologique, ultrastructurale et neurochimique, apporte un diagnostic absolu.

LE DIAGNOSTIC DE CERTITUDE

I. — LES EXAMENS NEUROPATHOLOGIQUES

Sur le plan anatomo-pathologique, le diagnostic de lipidose cérébrale a été fait dans nos 2 cas, sur biopsie cérébrale. C'est cette technique qui a été pratiquée dans les cas 1 et 2 de DE LEON et coll. et de KIDD. Dans le cas de BERGER et coll., le diagnostic a été fait après autopsie.

En microscopie optique, la raréfaction neuronale est rencontrée 3 fois sur 5 (KIDD, BERGER et coll. et notre cas n° 1); elle s'y associe à une désorganisation de la cytoarchitectonie. Mais le fait essentiel est représenté par l'accumulation cytoplasmique d'une substance lipidique dans les neurones restants. La surcharge est prédominante dans les 3e et 5e couches du cortex (KIDD, ELFENBEIN et notre cas n° 2), elle est rencontrée électivement dans les couches profondes dans les cas de BERGER et coll., elle est diffuse dans notre cas n° 1.

Cette surcharge distend les neurones de façon plus ou moins intense : les neurones sont globuleux ou piriformes avec excentration nucléaire dans les observations de KIDD et BERGER et coll. La distension cytoplasmique est simplement modérée, sans excentration nucléaire dans l'observation d'ELFENBEIN et dans nos cas. Les corps de NISSL sont refoulés à la périphérie de la cellule. Il n'existe dans aucun cas de ballonisation utriculaire comme on le voit dans la maladie de TAY-SACHS. Des images de dilatations des prolongements neuronaux sont également observées.

Dans tous les cas, l'accumulation neuronale a un caractère granuleux ; elle est colorée en gris rosé par l'hématéine éosine, en bleu par le crésyl violet. Dans quelques neurones la substance accumulée apparait sous forme de fines vacuoles. BERGER et coll. signalent le caractère vacuolaire de la surcharge dans les neurones du thalamus et du locus niger.

Dans toutes les observations, la réaction gliale a été remarquée, astrocytaire et microcytaire le plus souvent, avec même dans le cas de KIDD quelques images de satellitoses. Les cellules gliales participent toujours au processus de surcharge, mais avec une intensité moindre.

Les réactions histochimiques montrent que la substance stockée a les caractères d'un *lipide* (le soudan noir B est positif sur les coupes à congélation et sur les coupes en paraffine dans toutes les observations) et plus précisément d'un *glycolipide* (le P.A.S. est très positif sur les coupes à congélation, la positivité diminue sur les coupes en paraffine où seulement quelques granules se colorent ; dans notre observation n° 2, le chloroforme-méthanol fait disparaître la P.A.S. positivité sur les coupes à congélation. Sur les coupes en paraffine, la positivité est moindre après action de l'amylase ; elle disparaît totalement par contre dans l'observation de ELFENBEIN). Il s'agit d'un *glycolipide neutre*, il n'y a pas métachromasie au bleu de toluidine. Quant aux autres réactions, elles ne permettent pas de tirer des conclusions bien nettes car il n'y a pas de résultat d'ensemble. Tout au plus peut-on noter la négativité des réactions de la lipofuscine et plus particulièrement l'absence d'autofluorescence primaire (ELFENBEIN, BERGER et coll. et dans nos 2 cas) à l'examen au microscope à rayons ultraviolets, ce qui est un bon argument pour éliminer une céroïde-lipofuscinose-neuronale (ZEMAN).

Toutes ces réactions histo-chimiques sont rapportées sur un tableau récapitulatif.

METHODE	Matériel recherché	ELFENBEIN	KIDD	BERGER	Cas 1	Cas 2
Soudan noir B	Lipides					
— congélation						+
— paraffine		+		+	+	+
P.A.S.	Glycolipides					
— congélation et après chloroforme méthanol		+++				+++ 0
— paraffine et après amylase		+ 0	+	+	+	+ +
Soudan III	Graisses neutres					0
Oil red O	Graisses neutres	+	+			0
Bleu de Nil	Phospholipides					+
— 0,2 %						+ —
— 1 %						
Baker et Adams	Phospholipides			0		
Feigin	Cholestérides			0		
Schmorl	Lipofuscine			0	0	0
Bial	Gangliosides			+ —		
Bleu alcyan	Mucopoly-saccharides	0	+ —			
Lque d'hématoxyline	Myéline			+		
Luxol fast blue	Myéline			+	+	
Bleu de toluidine	Lipofuscine	0		0	0	0
Autofluorescence Jaune brun	Lipide nétachromatique			0		0

Les techniques histologiques et histochimiques paraissent en définitive assez décevantes, car elles ne permettent qu'un diagnostic d'approche en affirmant une lipidose neuronale, mais sans pouvoir en déterminer le type exact. Cependant, elles permettent d'éliminer déjà une maladie de Tay-Sachs ou une C.L.N.

Les observations en microscopie électronique permettent de mieux cerner le problème. En effet, les études ultrastructurales de ces 5 observations (Kidd, Elfenbein, Berger et coll. et nos 2 cas) mettent en évidence des accumulations cytoplasmiques neuronales très voisines, sinon identiques, et de toute façon originales.

Dans ces cinq observations, les péricaryons des neurones corticaux sont distendus par des corps cytoplasmiques anormaux. Ces cytosomes ont des types morphologiques différents.

Dans le cas de Kidd, les corps pathologiques occupent la presque totalité du cytoplasme. Ils sont entourés par une membrane simple. Les corps les plus grands sont irréguliers et mesurent 2 à 3 μ de diamètre, les plus petits sont sphériques et mesurent 0,2 μ. Le contenu de ces sacs est très variable ; trois composantes sont identifiées par Kidd :

— Une composante membraneuse, formée de membranes concentriques avec un espace clair entre les couches et parfois régulièrement disposées avec une périodicité de 50 Å ;

— Une composante granulaire, formant des masses denses aux électrons, quelquefois isolées, mais plus souvent associées à la composante membraneuse ou la composante vésiculaire ;

— Une composante vésiculaire ; ces vésicules mesurent 0,15 μ, sont arrondies ou irrégulières. Elles sont limitées à l'intérieur du sac par une membrane simple. Le matériel intravésiculaire est soit finement granuleux, soit plus condensé.

Dans l'observation d'Elfenbein : le type d'inclusion est représenté par « les corps cytoplasmiques polymorphes ». Ils mesurent de 0,25 à 0,9 μ ; ils ont tous la même structure de base correspondant à l'inclusion élémentaire, mais il n'y en a pas deux qui se ressemblent exactement. Cette inclusion est limitée par une membrane externe, présente une zone moyenne variable : claire aux électrons ou composée de quelques couches concentriques de membranes simples, doubles ou triples plus ou moins condensées. La zone centrale, granuleuse le plus souvent, est séparée de la partie moyenne par une membrane simple ou double et a une densité très variable. Plusieurs centres peuvent être rencontrés dans un même corps polymorphe. Quelques-uns de ces corps polymorphes s'associent dans de grands cytosomes à un matériel granuleux osmiophile pour réaliser des corps polymorphes composés de 0,8 à 1,2 μ.

Dans l'observation de Berger et coll., la surcharge des neurones corticaux, est constituée de cytosomes limités par une membrane externe, appelés « corps membrano-cytoplastique » (!), mais ils ne paraissent pas avoir la même régularité que ceux de la maladie de Tay-Sachs, décrit par Terry et Weiss. Ces corps mesurent de 0,5 à 1,5 μ et sont constitués par des lamelles de 3 à 4 couches de membranes où alternent des bandes claires et sombres ; ces lamelles se dissocient par endroits et présentent des phénomènes de fusion en d'autres. Le centre est occupé par un volumineux noyau plus ou moins granuleux et présente des plages très denses aux électrons. La surcharge des neurones thalamiques est constituée d'inclusions mesurant 3 μ de diamètre en moyenne, partiellement limitées par une simple membrane et contenant des amas de profils lamellaires enchevêtrés. Chaque lamelle est formée par deux lignes denses séparées par un espace clair et mesure 70 Å d'épaisseur, évoquant les membranes lipofusciniques.

Dans nos deux observations, nous avons retrouvé des inclusions identiques que nous avons identifiées en « corps lamellés et complexes ». Les « corps lamellés » sont osmiophiles, irrégulièrement arrondis ou ovalaires, mesurant en moyenne 0,6 μ, limités à leur périphérie par 2 ou 3 couches de lamelles concentriques avec lignes denses périodiques. Ces corps contiennent un ou plusieurs noyaux centraux granuleux, granulovésiculaires, ou amorphes. Ces noyaux centraux sont limités par un enroulement membranaire, pouvant présenter des liens de continuité avec les lamelles périphériques, mais sont toujours séparés d'elles par un espace clair vide aux électrons.

Ces corps lamellés, particulièrement abondants dans notre cas I, sont superposables aux corps polymorphes d'Elfenbein, aux corps appelés membrano-cytoplasmiques par Berger et coll., et à la composante membrano-granulaire de Kidd.

« Les corps cytoplasmiques complexes » sont limités par une simple membrane et mesurent de 0,6 à 3 μ. Leurs contours sont polylobés et leur contenu très variable : une matrice dense, finement granuleuse, des vésicules isolées ou confluentes présentant une membrane limitante propre et renfermant elles-mêmes une substance granuleuse proche de la matrice. Parfois la membrane limitant ces vésicules apparaît double ou triple, formant de véritables « corps lamellés » au sein de l'inclusion complexe. Enfin des composantes claires arrondies sont visibles, refoulées en périphérie de l'inclusion. Ce type d'inclusion complexe prédomine dans notre observation n° 2. Il correspond étroitement à la composante granulo-vésiculaire de Kidd, se rapproche des corps polymorphes composés d'Elfenbein dont sont absentes cependant les composantes claires périphériques. Berger et coll. ne les décrivent pas.

Parmi les autres corps de surcharge décrits dans les 5 observations précitées, on relève la notion de rares « corps membrano-cytoplasmiques type Tay-Sachs », et « de corps zébrés, type Hurler ». Ces deux types d'inclusions ne sont présentes que dans notre observation n° 1. Dans tous les cas, leur rareté leur ôte toute signification nosologique.

Toutes les observations, y compris les nôtres, mentionnent la présence de « corps denses » vraisemblablement de type lysosomial, surtout accumulés dans les prolongements. Dans nos cas, il apparaît, par endroits, difficile de les séparer topographiquement des produits de dégénérescence wallérienne. En d'autres, au contraire, comme dans les sacs postsynaptiques, ils sont associés à des « corps lamellés » caractéristiques.

Des « corps lipofusciniques » typiques avec leurs composantes claires et sombres sont présents dans toutes les observations et occupent les péricaryons des astrocytes dans nos deux cas. L'intensité de cette surcharge est très modérée, non spécifique. Cependant, nous avons pu observer (cas n° 2), des « termes de passage » entre corps lipofusciniques et corps complexes : cette constatation, à laquelle nous ne voulons donner aucune valeur dynamique, concerne la présence, au sein de la composante sombre des corps lipofusciniques authentiques, de vacuoles multiples à contenu granuleux rappelant certains éléments des « corps complexes ».

En conclusion, l'analyse des trois observations que nous avons retenues comme étant les plus proches des deux nôtres, permet d'individualiser une surcharge originale sur le plan morphologique : les « corps lamellés » relativement simples et les « corps complexes ».

Cette surcharge est tout à fait différente des corps membrano-cytoplasmiques de Terry et Weiss des gangliosidoses, des corps zébrés de la maladie de Hurler, et des trois types de lipofuscines caractérisant la céroïde-lipofuscinose neuronale (maladie de Batten).

II. — LES RESULTATS BIOCHIMIQUES

Leur intérêt réside dans leur négativité, en effet les dosages lipidiques et les études enzymatiques donnent des résultats normaux.

Dans le cas de de Leon et coll., un fragment de biopsie cérébrale a été soumis à une extraction pour les sphingolipides.

Aucune anomalie des sphingolipides n'est mise en évidence (cérébrosides, sulfatides, gangliosides) ni accumulation, ni déficit.

Critères	KIDD	DE LEON (1)	DE LEON (2)
Age de début	9 ans et demi	4 ans	6 ans
Age du décès	vivant à 19 ans	vivante à 15 ans	15 ans
Sexe	masculin	féminin	masculin
1er signe	progression intellectuelle	démarche dystonique	démarche dystonique
Démence	sévère	sévère	complète
Epilepsie	grave	grave	grave
Myoclonies	absentes	absentes	absentes
Mouvements anormaux.	dystonie	dystonie, athétose	dystonie
Rigidité	absente	absente	absente
Rire anormal	évident	évident	
Signes cérébelleux	incoordination	atoxie, dysarthrie	ataxie
Paralysie	absente	paraplégie	quadriplégie
Spasmodicité	absente	absente	importante
Réflexes tendineux	normaux	vifs	vifs
Cutanés plantaires	en flexion	en flexion	douteux
Amyotrophie		absente	
Réflexes anormaux	graspring droit	grasping	trismus
Troubles bulbaires ou pseudobulbaires	absents	absents	troubles de la déglutition
Aspect de la rétine au F. O.	normal	normal	normal
Viscéromégalie	absente	absente	absente
Famille	aucune incidence	2 cousins germains ont la même maladie	1 sœur et 1 cousine ont la même maladie
Lymphocytes vacuolisés	absents	présents (1 %)	
Moelle osseuse	normale	histiocytes spermeux	
Encéphalographie gazeuse	normale	atrophie cérébrale	
E.E.G.	ondes lentes diffuses	ralentissement diffus	anomalies diffuses et crises
Histologie	lipidose	lipidose	lipidose
Ultrastructure	corps lamellés corps complexes	corps lamellés corps complexes	
Biochimie		lipides cérébraux normaux	

DE LEON (3)	BERGER	Cas personnel (1)	Cas personnel (2)
6 ans	4 ans	4 ans et demi	5 ans
12 ans	7 ans	9 ans	10 ans et demi
féminin	masculin	masculin	féminin
retard psychomoteur	régression intellectuelle et verbale	retard psychomoteur, troubles de la marche	régression psychomotrice, mouvements anormaux
complète	progressive	sévère	progressive
grave	grave	grave	grave
absentes	visage et membres spontanés	spontanées et diffuses	diffuses, tardives
dystonie		absents	choréoathtose des doigts dystonie de la tête
hypertonie plastique		importante	absente
		au début	absent
ataxie	ataxie	paroie explosive démarche ataxique	ataxie
quadriplégie	absente	quadriplégie	quadriplégie
importante		importante	importante
vifs		vifs	vifs
Babinski droit	en flexion	en extension	en flexion
		cuisses	mains
trismus	absents	absents	absents
troubles de la déglutition		troubles de la déglutition	troubles de la déglutition
normal	normal	normal	normal
absente	hépatomégalie modérée	hépatomégalie transitoire	splénomégalie précoce puis diminue
1 frère et 1 cousine ont la même maladie	aucune incidence	parents, cousins germains	aucune incidence
		absents	présents
			histiocytes spumeux
atrophie cérébrale		atrophie cérébrale	
subnormal	crises cliniques et infracliniques	tracés ralentis P.O. diffuses	ondes lentes P.O. diffuses
	lipidose	lipidose	lipidose
	corps lamellés	corps lamellés corps complexes	corps complexes corps lamellés
	lipides cérébraux normaux	lipides cérébraux normaux	

Le titrage des enzymes catalysant l'hydrolyse de la céramide, des glucocérébrosides, des galactocérébrosides, de la sphingomyéline a été réalisé à partir des leucocytes sanguins. Les activités des hydrolases des sphingolipides sont semblables à celles des contrôles.

Dans le cas de Berger et coll., les dosages neurochimiques des lipides faits sur du tissu formolé ne mettent pas en évidence d'anomalies significatives et la légère augmentation des gangliosides GD 1B et GT 1 n'est pas retenue par les auteurs, qui considèrent ces résultats comme normaux.

Dans notre cas n° 1, l'étude des lipides totaux ne montre pas d'accumulations pathologiques et la chromatographie en couches minces des gangliosides montre que les deux gangliosides à migration rapide, GM 2 et GM 3, sont un peu plus haut que normalement. Mais cet aspect est considéré comme normal par Suzuki qui a pratiqué cet examen, bien que ce soit une anomalie typique non spécifique trouvée dans beaucoup de cas de lipidoses juvéniles et d'autres maladies par surcharge lipidique.

Une restriction doit être apportée aux résultats obtenus à partir de fragments biopsiques conservés dans le formol. En effet, certains sphingolipides sont dissous dans le formol, en particulier les phospholipides éthanol-amines. De plus, certains lipides ne peuvent être extraits, même à partir de tissu frais, c'est le cas des di- et triphosphoinositides.

Ces examens neurochimiques, dans le cadre qui nous intéresse, permettent d'éliminer une gangliosidose (absence de ganglioside en excès), une maladie de Niemann-Pick (absence de sphingomyéline en excès), une maladie de Gaucher (absence de cérébrosides en excès), une leucodystrophie métachromatique (absence de sulfatides en excès).

Cependant, ces résultats négatifs caractérisent également d'autres lipidoses juvéniles, en particulier les formes Spielmeyer-Sjögren de la céroïde-lipofuscinose neuronale.

Enfin l'absence de lipides en excès rend même discutable le terme diagnostique de lipidose au sens strict.

Il persiste encore actuellement une dissociation entre d'une part les résultats histologiques et ultrastructuraux qui sont en faveur d'une surcharge lipidique neuronale, et d'autre part les résultats biochimiques qui demeurent normaux.

C'est dans ce sens que travaillent les biochimistes qui s'intéressent à ce problème.

CONCLUSION

Notre travail repose sur l'étude clinique, histologique ultrastructurale, et biochimique de 2 cas d'une encéphalopathie juvénile dont la place nosologique reste à préciser.

Ces 2 observations ont en commun une séméiologie comportant :

— une régression psychomotrice débutant entre la 4e et la 5e année, évoluant vers une démence complète et une quadriplégie spasmodique ;
— la survenue d'une épilepsie myoclonique dans les 4 ans qui suivent le début de la maladie et dont le déroulement ne présente aucune spécificité ;
— des manifestations extrapyramidales et cérébelleuses ;
— l'absence de lésions ophtalmologiques ;
— une atrophie cérébrale, constatée à l'encéphalographie gazeuse et lors de la biopsie corticale ;
— l'absence de modalité génétique évidente. On ne relève pas d'autres cas semblables dans les deux fratries, ni d'incidence raciale prédisposante. La consanguinité des parents dans notre première observation semble favorisante.

La maladie associe de plus une hépatosplénomégalie modérée et transitoire, et évolue vers la mort en 4 et 6 ans du fait de troubles de la déglutition.

On peut souligner également la présence, dans notre deuxième observation, d'un faible pourcentage de lymphocytes vacuolisés et de quelques histiocytes spumeux dans la moelle osseuse. Les tracés électro-encéphalographiques sont très altérés, sans éléments spécifiques.

Les techniques histologiques et histochimiques mettent en évidence une thésaurismose lipidique caractérisée par une surcharge piriforme des péricaryons neuronaux.

L'analyse ultrastructurale objective la présence élective de 2 sortes de cytosomes d'aspect lipidique, dont la nature lysosomiale est tout à fait vraisemblable :

— les corps lamellés, de 0,6 µ de diamètre moyen, sont formés d'enroulements membranaires externes et internes, disposés autour d'un centre granulaire ou amorphe ;
— les corps complexes, de 1,5 à 3 µ, sont limités par une membrane simple renfermant, au sein d'une matrice dense et granuleuse, deux types de vésicules : les unes sombres et lamellées, les autres claires, analogues à la composante pâle de la lipofuscine.

Une filiation peut être envisagée entre ces deux types de corps, dans la mesure où les vésicules sombres représentent des corps lamellés simples. Ces éléments, associés alors au matériel dense et aux vésicules claires, peuvent se regrouper dans un corps complexe.

On note par ailleurs de nombreux corps denses dans les prolongements neuronaux myélinisés ou non. Ces corps, de nature lysosomiale, peuvent représenter une des formes de surcharge propre à l'affection, mais aussi correspondre à de simples produits de désintégration liée à une dégénérescence axomyélinique. Quelle que soit l'hypothèse retenue, ces corps denses anormaux n'ont pas de spécificité ; ils existent dans les autres lipidoses cérébrales, dans la couronne des plaques séniles de la maladie d'Alzheimer.

Les examens neurochimiques, pratiqués dans le premier de nos cas, ne montrent aucune accumulation lipidique anormale sur la chromatographie en couches minces du tissu nerveux.

L'analyse d'une soixantaine d'observations de la littérature, apparemment proches des nôtres, ne nous a permis de retenir que cinq cas, rapportés par Kidd, de Leon et Elfenbein, et Berger. L'étude ultrastructurale et neurochimique n'a porté que sur 3 d'entre eux.

Ces 5 observations, jointes aux 2 nôtres, peuvent être regroupées, selon des critères cliniques, histologiques, ultrastructuraux et biochimiques, qui permettent de les différencier d'un certain nombre d'affections.

Certaines sont bien différentes, c'est le cas de la maladie de Hurler, qui comporte des troubles morphologiques, une excrétion de mucopolysaccharides acides dans les urines et une surcharge neuronale caractérisée par les corps zébrés. Dans la maladie de Niemann-Pick, la viscéromégalie est au premier plan et les examens neurochimiques mettent en évidence un excès de sphingomyéline. La maladie de Gaucher ne montre pas d'inclusions neuronales caractéristiques, mais les examens biochimiques décèlent un excès de cérébrosides.

Nos observations ne s'intègrent pas non plus dans le cadre des gangliosidoses, comme le montrent les résultats biochimiques normaux. De nombreux éléments confirment cette assertion :

— l'absence de tache rouge cerise au fond d'œil ;

— l'atrophie cérébrale et non pas la mégalencéphalie ;

— l'absence de critères génétiques et raciaux ;

— la présence de neurones piriformes et non utriculaires ;

— l'absence de corps membrano-cytoplasmiques, type Tay-Sachs, et

— l'existence d'un taux normal de gangliosides cérébraux.

Nos observations diffèrent également de la maladie de BATTEN, qui comporte une rétinite pigmentaire et une surcharge neuronale qui a les caractères ultrastructuraux de la lipofuscine.

Ces faits tendent à démontrer l'existence d'une *forme juvénile de thésaurismose cérébrale* dont l'identification chimique n'est pas encore réalisée et qui est différente de toutes celles qui existent. Une telle entité peut être actuellement pressentie sur des critères cliniques, histopathologiques et ultrastructuraux.

BIBLIOGRAPHIE

Adachi (M.), Wallace (B.), Schneck (J.) and Wolk (B.W.). — Fine structure of central nervous system in early infantile Gaucher's disease. — *Arch. Pathol.* 1967, *83,* 513-526.

Aleu (F.P.), Terry (R.D.) and Zellweger (H.). — Electron microscopy of two cerebral biopsies in gargoylism. — *J. Neuropath. exp. Neurol.* 1965, *24.* 304-317.

Allegranza (A.) et al. — A unusual from of cerebral lipidosis with visceral involvement. — *Riv. Path. Nerv. Men.* 1967, *88,* 524-546.

Allegranza (A.), Cescon (J.), Grisoni (R.), Tettamanti (G.) et Bruno (S.). — Una forma nuova di tesaurismosi neuroviscerale con anomalia della distribuzione dei gangliosidi. — *Acta Neurol.* (Napoli), 1970, *25,* 197-205.

Allegranza (A.), Strada (G.P.) et Borri (P.F.). — A case of late infantile amaurotic idiocy and a case of an unusual storage disease with visceral involvement. — *Path. Europ.* 1968, *3,* 248-258.

Alpert, Jacobowitz (D.) and Marks (B.H.). — A simple method for the demonstration of lipofuscin pigments. — *J. Histochem. Cytochem.* 1960, *8,* 153-158.

Apert (E.). — L'idiotie amaurotique familiale (maladie de Tay Sachs). — *Sem. Méd.* (Paris), 1908, *28,* 23-30.

Aronson (S.M.), Perle (G.), Saifer (A.) et Volk (B.W.). — Biochemical identification of the Carrier state in Tay Sachs disease. — *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 1962, *111,* 664-667.

Attal (C.), Karkas Bargeton (E.), Edgar (G.W.F.), Pham Hun-Trun (G.E.) et Mozziconacci (P.). — Idiotie amaurotique infantile familiale avec surcharge viscérale. — *Ann. Pédiat.* 1967, *13,* p. 457.

Batten (F.E.). — Cerebral degeneration with symetrical changes in the maculae in two members of a family. — *Trans. Ophtal. Soc. U.K.* 1903, *23,* 386-390.

Batten (F.E.). — Family cerebral degeneration with macular change (so-called juvenile form of family amaurotic idiocy). — *Quart. J. Med.* 1914, *7,* 444-454.

Batten (R.D.). — Two brothers with symetrical disease of the macula commencing at the age of fourteen. — *Trans. Ophtalm. Soc. U.K.* 1897, *17,* 48-49.

Bednar (B.) and Jirasek (A.). — Cerebral ceroidosis in albinos. — *Path. Europ.* 1968, *3,* 341-346.

Bérard-Badier (M.), Paillas (J.E.), Gastaut (H.) et Edgar (W.F.). — Essai sur la signification des démyélinisations dans l'idiotie amaurotique infantile. — *Psychiat. et Neurol.* (Basel), 1958, *132,* 49-93.

Bérard-Badier (M.), Toga (M.), Bernard (R.), Dubois (D.), Mariani (R.) et Hassoun (J.) — Pathological findings in a case of neuronal and mesenchymal storage disease. — Its relationship to lipidoses and to mucopolysaccharidoses. — *Path Europ.* 1968, *3,* 172-183.

Berger (B.), Baumann (N.) et Escourolle (R.), Launay (C.) et Sarrut (S.). — Un cas de lipidose infantile tardive. Données anatomocliniques, biochimiques et ultrastructurales. — *Acta Neurol. Psych., Belgica,* 1969, *69,* 177-192.

Bernheimer (H.) und Seitelberger (F.). — Uber das Verthalten der ganglioside im Gehirn bei 2 Fällen von spätinfantiler amaurotischer Idiotie. — *Wien. Klin. Wschr.* 1968, *9,* 163-164.

Bessman (S.P.) et Baldwin (R.). — Imidazol aminoaciduria in cerebromacular degeneration. — *Science* 1962, *136,* 789-791.

Bielschowsky (M.). — Zur Histopathologie und pathogenese der amaurotischen Idiotie mit besonderer Berücksichtigung der cerebellaren Veränderungen. — *J. Psychol. Neurol.* 1921, *26,* 123-199.

Bignami, Palladini (G.) et Borri (P.). — Neuronal lipidosis with visceral involvement in an adult. — *Acta Neuropath.* 1968, *12,* 50-61.

Bjelkagen (I.). — Case of infantile amaurotic idiocy. — *Acta Paediatr.* 1952, *39,* 445-451.

Bornstein (B.), Elian (M.), Sanelbank (U.) and Klibansky (C.). — Juvenile amaurotic idiocy. Clinical, Histochemical and brain lipids investigation. — *Confin. Neurol.* 1964, *24,* 62-72.

Bourneville (D.D.), Lutaud et Tournay. — Types d'idioties. — *Rev. Hyg. Méd. Infant.* 1906, *5,* 28-47.

Brady (O.). — Sphingolipidoses. — *New England J. Med.* 1966, *275,* 312-317.

Brady (O.). — Genetics and the sphingolipidoses. — *Med. Clin. N. Amer.* 1969, *53,* 827-838.

Brown (NJ..), Corner (D.B.) and Dogson (M.C.M.). — A second case in the same family of congenital familial cerebral lipidosis resembling amaurotic familial idiocy. — *Arch. Dis. Child.* 1954, *29,* 48-54.

Carels (G.). — Etude physiopathologique d'un syndrome myoclonique chez deux enfants atteints d'une forme infantile tardive de l'idiotie amaurotique. — *Acta Neurol. Belg.* 1960, *5,* 435-463.

Carnavale (F.). — Le sphingolipidosi nell'infanzia. — *Pediatra Napoli* 1968, *76,* n° 3, p. 438-455.

Christoff (N.). — Myoclonic encephalopathy of infants. — *Arch. Neurol.* (Chic.), 1969, *21,* 229.

Cobb (W.), Martin (F.) et Pampioglione (G.). — Cerebral lipidosis ; electroencephalographic study. — *Brain* 1952, *75,* 343-357.

Cogan (D.G.) and Kuwabara (T.). — The sphingolipidoses and the Eye. — *Arch. Ophtalm.* 1968, *79,* 437-452.

Cogan (D.G.). — Amaurotic family idiocy, a case for eponyms. — *New England J. Med.,* 1958, *258,* 1.212-1.213.

Craig (J.M.), Clarke (J.N.) and Banker (B.Q.). — Metabolic neurovisceral disorder with accumulation of unidentified substance : variant of Hurler's Syndrome ? — *Am. J. Dis. Child.* 1959, *98,* 577.

Crawley (J.W.). — Three cases of the juvenile form of amaurotic family idiocy (Vogt Spielmeyer disease) with electroencephalographic findings. — *The Journal of pediatrics,* 1957, *51,* 571-579.

Croker (A.C.) and Farber (S.). — Niemann-Pick disease. A review of eighteen patients. — *Medicine* 1958, *37,* 1-95.

Cumings (J.N.). — Some lipid disease of the brain. — *Proc. Roy. Soc. Med.* 1965, *58,* 21-28.

Cumings (J.N.). — The lipidoses. In : *Handbook of Clinical Neurology.* Vol. 10, Leucodystrophies and poliodystrophies. — P.J. Vinken and G.W. Bruyn (eds) : North Holland Publishing Company Amsterdam, American Elsevier Publishing Co., Inc. : New York, 1970, p. 325-361.

Dacremont (G.) and Kint (J.A.). — GM_1 ganglioside accumulation and β galactosidase deficiency in a case of GM_1 gangliosidosis (Landing disease). — *Clin. Chim. Acta.* 1968, *21,* 421.

Danis (P.), Begaux (C.) et Decock (G.). — Bases ophtalmologiques d'une classification des idioties amaurotiques. — *J. Génét. Humaine* 1957, *6,* 92-155.

De Léon (G.A.), Kaback (M.M.), Elfenbein (I.B.) Percy (A.K.), Brady (R.O.). — Juvenile Dystonic lipidosis. — *J. Hopk. Med. J.* 1969, *125,* 62-77.

Derry (D.M.), Fawcett (J.S.), Anderman (F.) and Wolfe (I.). — Late infantile systemic lipidosis, major monosialogangliosidis. Delineation of two types. — *Neurology* 1968, *18,* 340-348.

De Vries (E.), Amir (A.). — An atrophic type of amaurotic idiocy. Report of two cases. — *Psychiatr. Neurol. Neurochi.* 1964, *67,* 231-242.

Dide (M.) et Van Bogaert (L.). — Sur l'idiotie amaurotique juvénile (type Spielmeyer Vogt). — *Rev. Neurol.* 1938, *69,* 1-42.

Diebold (K.), Hafner (H.), Vogel (R.), Schalt (E.) (Heidelberg). — Die Myoklonischen variantes der familiares amaurotisches idiotic. — *Humangenetik* 1968, *5/2,* 119-164.

Diezel (P.B.), Koppang (N.) und Rossner (J.A.). — Fermenthistochemische und electronmicroskopische Untersuchungen an der juvenilen amaurotischen Idiotie des Hundes. — *Disch. Z. Nervenheilk* 1965, *187,* 720-730.

Diezel (P.B.), Rossner (J.A.), Koppang (N.), Ritzhaupt (P.) and Bartling (D.). — Juvenile form of amaurotic family idiocy. A contribution to the morphological histochemical and electron microscopic aspect. In Inborn disorders of sphingolipid metabolism. — S.M. Aronson and B.W. Volk (eds). — Pergamon Press 1967, p. 23-42.

Donahue (S.), Zeman (W.) and Watanabe (J.). — Electron microscopic observation in Batten's disease. In : Inborn disorders of sphingolipid metabolism S.M. Aronson and B.W. Volk (eds), Pergamon Press, 1967, p. 3-22.

Donahue (S.), Watanabe (J.) et Zeman (W.). — Morphology of leukocytic hypergranulation in Batten's disease. — *Annals N.Y. Academy of Sciences* 1968, *155,* 847-859.

Duffy (P.E.), Kornfeld (M.), Suzuki (K.). — Neurovisceral storage disease with curvilinear bodies. — *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 1968, *27,* 351-370.

Dustin (P. Jr) et Resibois (A.). — Les lysosomes dans les dyslipidoses et les leucodystrophies. — *Bruxelles Médical* 1966, *46,* 1.101-1.112.

Edgar (G.W.F.) and Post (P.J.J.). — Amaurotic idiocy and epilepsy. — *Epilepsia* 1963, *4,* 241-260.

EDGAR (G.W.F.). — Progressive myoclonus epilepsy as an inborn error of metabolism comparable to storage disease. — *Epilepsia* 1963, *4,* 120-137.

EDGAR (G.W.F.). — Anatomo-chemical research in demyelinating conditions and inborn error of metabolism. — Proceedings of the 5th International Congress of Neuropathology. Zurich 1965, 350.

ELFENBEIN (I.B.) and CANTOR (H.E.). — Late infantile amaurotic idiocy with multilamellar cytosomes : an electron microscopic study. — *J. Pediat.* 1969, *75,* 253-264.

ELFENBEIN (I.B.). — Dystonic juvenile idiocy without amaurosis. — *J. Hopk. Med. J.* 1968, *123,* 205-221.

ELLINGSON (R.T.) and SCHAIN (R.J.). — EEG patterns in juvenile cerebral lipidosis. — *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1969, *27,* 191-194.

ELSNER (B.) et PRENSKY (A.L.). — Ultrastructure of rectal biopsies in juvenile amaurotic idiocy. — *Neurology* (Minneap) 1969, *19,* 834-840.

ESCOUROLLE (R.) et POIRIER (J.). — Les lipidoses cérébrales. — *Presse Méd.* 1968, *76,* 1.111-1.114.

FARKAS-BARGETON (E.). — Idiotie amaurotique infantile avec surcharge viscérale. In : Proc. Vth International Congress of Neuropathology, Zurich, 1965, Amsterdam, Excerpta Medica Foundation. — International Congress 1966, Séries n° 100, 135-138.

FREDRICKSON (D.S.). — Classification and features of the lipidoses affecting the nervous system. — *Path. Europ.* 1968, *3,* 121-142.

FRIEDREICH (G.). — Familiare amaurotische Idiotie. In : Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, W. Scholz ed. Vol. XIII/1 Berlin, Heidelberg, Springer, 1967, 540-588.

FUJSAWA (D.M.). — Cerebral lipidoses. — *Brain Nerve* (Tokyo) 1968, *20,* 1.082-1.087.

GAMBETTI (P.). — The multilamellar cytosome in late infantile amaurotic idioty. —

GATT (S.) and BERMAN (E.R.). — Studies on brain lipids in Tay Sach disease. Isolation of two sialic acid. Free glycolipids. — *J. Neurochem.* 1963, *10,* 43.

GHETTI (B.), GUAZZI. — Epilessia mioclonica giovanile con macchia rosso ciliegia ae fondo dell'occhio. — *Acta Neurol. Napoli* 1970, *25,* 252-260.

GLASGOW (G.L.). — A case of amaurotic family idiocy with lipid storage disease of bone. — *Austr. Ann. Med.* 1957, *6,* 295.

GONATAS (N.K.), TERRY (R.D.), WINKLER (R.), KOREY (S.R.), GOMEZ (C.J.) and STEIN (A.). — A case of juvenile lipidosis : Electron microscopic and biochemical observations of a cerebral biopsy. — *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 1963, *22,* 557-579.

GONATAS (N.K.), GAMBETTI (P.) and BAIRD (H.). — A second type of late infantile amaurotic idiocy with multilamellar cytosomes. — *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 1968, *27,* 371-390.

GONATAS (N.K.) and GONATAS (J.). — Ultrastructure and biochemical observations in a case of systemic late infantile lipidosis and its relation-ship to Tay Sachs disease and gargoylism. — *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 1965, *24,* 318-340.

GONATAS (N.K.), GAMBETTI (P.), TUCKER (S.A.), EVANGELISTA (L.) and BAIRD (H.W.). — Cytoplasmic inclusions in juvenile amaurotic idiocy. — *J. Pediat.* 1969, *75,* 796-805.

GREENFIELD (J.G.) and HOLMES (G.). — The histology of juvenile amaurotic idiocy. — *Brain,* 1925, *48,* 183-217.

HAGBERG (B.), SOURANDER (P.) and SVENNERHOLM (L.). — Late infantile progressive encephalopathy with disturbed poly-unsaturated fat metabolism. — *Acta Pediat. Scand.* 1968, *57,* 495-499.

HAGEMAN BAL (M.). — Tay Sachs disease and the late forms of amaurotic idiocy in the Framework of cerebral lipidosis. — *Belg. T. Geneesk.* 1964, *20,* 865-875.

HARTROFT (W.S.) and PORTA (E.A.). — Ceroid. — *J. Med. Scie.* 1965, *250,* 324-345. 85-102.

HASSIN (G.B.). — A case of amaurotic family idiocy. — *Arch Psych. Neurol.* (Chic.) 1926, *16.* 708.

HERMAN (M.H.), RUBINSTEIN (L.J.) and MCKHANN (G.M.). — Additionnal electron microscopic observation on two cases of Batten-Spielmeyer Vogt disease (Neuronal ceroid lipofuscinosis). — *Acta Neuropath.* (Berlin), 1971, *17,*

HIGIER (H.). — Weiteres zur Klinik der Tay Sachs Schen familiären paralytisch amaurotischen Idiotie. — *Neurol.* (Cbl) 1901, *20,* 843-851.

HOFFMAN (J.). — Pigmentary retinal lipoïd neuronal heredodegeneration (Spielmeyer-Vogt disease). — *Electroenceph. Clin. and Neurophysiol.* 1956, *8,* 506-512.

HOFFMAN (J.) and RIEPENHOFF (J.P.). — Pigmentary retinal lipoïd neuronal heredodegeneration (Spielmeyer-Vogt disease). — *Amer. J. Ment. defic.* 1957, *62,* 67.

HOLDEN (W.A.). — Pathological report on the eyes of Dr Hirsch's patient with amaurotic family idiocy. — *J. Nerv. Dis.* 1898, *2,* 550-560.

HURST (E.W.). — A study of the lipoids in neuronic degeneration and in amaurotic familial idiocy. — *Brain,* 1925, *48,* 1-42.

JANSKY (J.). — Dosud neposany pripad familiarni amauroticke idiotie komplikované hypoplasi moreckovou. — *Sborn. Lek.* 1908, *13,* 165-196.

JATZKEWITZ (H.) and SANDHOFF (K.). — On a biochemical special form of infantile amaurotic idiocy. — *Biochem. Biophys. Acta* (Amst.) 1963, *70,* 354-356.

JERVIS (G.A.). — Gargoylism (lipochondro-dystrophy) a study of ten cases, with emphasis on the « formes frustes » of the disease. — *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chic.) 1950, *63,* 681-712.

JERVIS (G.A.). — Juvenile amaurotic idiocy. — *J. Dis. Child.* 1959, *97,* 663-667.

JERVIS (G.A.). — Family idiocy due to neuronal lipidosis (so-called late amaurotic idiocy). — *Amer. J. Psychiat.* 1950, *107,* 409.

JERVIS (G.A.), HARRIS (R.C.) and MENKES (J.K.). — Cerebral lipidosis of unclear nature. In cerebral sphingolipidoses. — S.M. Aronson and B.W. Volk (eds), Academie Press New York 1962, p. 101-118.

JERVIS (G.A.). — Rare or nosologically obscure neurolipidoses. In : *Handbook of clinical Neurology,* vol. 10. Leucodystrophies and poliodystrophies. P.J. Vinken and G.W. Bruyn (eds), Worth Holland Publishing Company Amsterdam, American Elevier Publishing Co. In. New York 1970, p. 542-555.

John (T.J.). — Acute encephalopathy with fatty degeneration of the visceral. — *Indian J. Med. Res.* 1969, *57,* 1.865-1.871.

Kamoschita (S.), Aron (A.M.) and Suzuki (K.). — Infantile Niemann Pick disease : A chemical study including isolation and caracterization of membranous cytoplasmic bodies and myelin. — *Amer. J. Dis. Child.* 1969, *117,* 379.

Kamoschita (S.), Suzuki (K.), Brima (M.), Fukuyama (Y.) and Mirano (M.). — Late infantile amaurotic idiocy. A case report with histochemical and electron microscopical findings in the brain of cortical biopsy. — *Clin. Neurol.* 1965, *5,* 251-260.

Kaufman (B.), Basu (S.) and Roseman (S.). — Studies of the biosynthesis of gangliosides. In : Inborn disorders of sphingolipids metabolism. S.M. Aronson, B.W. Volk (eds). — Oxford Pergamon Press, 1967, p. 193-213.

Kidd (M.). — An electron microscopical study of a case of atypical cerebral lipidosis. — *Acta Neuropath.* (Berl.), 1967, *9,* 70-78.

Kingdon (E.C.). — A rare fatal disease of infancy with symetrical changes at the macula lutea. — *Trans. Ophtal. Soc. U.K.* 1892, *12,* 126-137.

Klein (D.) et Husseks (I.). — Une famille atteinte d'idiotie amaurotique juvénile (Vogt - Spielmeyer). Détection des porteurs hétérozygotes. — *J. Génét. Hum.* 1967, *16,* 226-231.

Klinkel-Ramunssen (L.) and Dyggve (H.V.). — A case of late infantile amaurotic idiocy of the myoclonus type. — *Acta Neurol. Scand.* 1965, *41,* 172-186.

Knudson (A.G. Jr). — Genetics and the lipidoses. — *J. Am. Oil. Chem. Soc.* 1967, *44,* 623-628.

Koening (H.), McDonald (T.) and Nellhaus (G.). — Morphological and histochemical studies of neurolipidoses by ligt and electron microscopy. — *J. Neuropath. exp. Neurol.* 1964, *23,* 191.

Korey (S.R.) and Gonatas (J.). — Separation of human brain gangliosides. — *Life Science,* 1963, *2,* 296.

Korey (S.R.), Gonatas (J.) and Stein (A.). — Studies in Tay Sachs disease (III) - *Biochemistry A :* Analytic and metabolism aspects. — *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 1963, *12,* 56-66.

Korey (S.R.) and Stein (A.). — Studies in Tay Sachs disease (III) - *Biochemistry B :* Catabolism of gangliosides and related compounds. — *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 1963, *12,* 67-80.

Kristensson (K.), Rayner (S.) and Sourander (P.). — Visceral involvement in juvenile amaurotic idiocy. — *Acta Neuropath.* (Berl.) 1965, *4,* 421-424.

Kristensson (K.). — Occurence of lipofuscin in inherited metabolic disease. — *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 1966, *29,* 113-118.

Kufs (H.). — Uber eine Spätform der amaurotischen Idiotie und ihre heredofamiliaren Grundlagen. — *Z. Ges. Neurol. Psychiat.* 1925, *95,* 169-188.

Lake (B.D.). — Familial neurovisceral lipidosis. — *J. Pediatrics,* 1968, *73,* 152-153.

Lamy (M.), Royer (P.), Frezal (J.) et Rey (J.). — Maladies héréditaires du métabolisme chez l'enfant. — Masson Ed. Paris, 1968.

Landing (B.H.), Silverman (F.N.), Craig (J.M.), Jacoby (M.D.), Lahey (M.E.) and Chadwick (D.L.). — Familial neurovisceral lipidosis. — *Am. J. Disp. Child.* 1964, *108,* 503-522.

Landing (B.H.) and Rubinstein (J.H.). — Biopsy diagnosis of neurologic disease in children with emphasis on lipidoses. In : *Cerebral sphingolipidosis* - S.M. Aronson and B.W. Volk (eds) (Academic Press, New York), 1962, 1-13.

Ledeen (R.). — The chemistry of gangliosides : a review *J. Am. Oil. Chem. Soc.* 1966, *43,* 57-66.

Ledeen (R.), Salsman (K.), Gonatas (J.) and Taghavy (A.). — Structure comparison of the major monosialogangliosides from brains of normal human, gargoylism and late infantile systemic lipidosis (Part. I). — *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 1965, *24,* 341-351.

Levine (A.S.), Lemieux (B.), Brunning (B.), White (J.G.), Sharp (H.L.), Stadlan (E.) and Krivit (W.). — Ceroid accumulation in a patient with progressive neurological disease. — *Pediatrics* 1968, *42,* 483-491.

Liebers (M.). — Zur histopathologie amaurotischer idiotie und myoklonus epilepsie. — *Ztsch. F. ges. Neur. und Psychiat.* 1927, *111,* 465-484.

Lowenthal (A.) and Zeman (W.) — Considerations on a classification of neurolipidosis. — *Path. Europ.* 1963, *3,* 494-498.

Lubin (A.J.) and Marburg (O.). — Juvenile amaurotic Idiocy. — *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chic.), 1943, *49,* 559-573.

Luse (S.). — The fine structure of the brain and other organs in Niemann Pick disease. In : *Inborn disorders of sphingolipid metabolism* S.M. Aronson and B.W. Volk (Eds), Oxford Pergamon Press, 1967, 93-705.

Maloney (A.P.J.) and Cumings (J.N.). — A case of juvenile Gaucher's disease with intraneuronal lipid storage. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1960, *23,* 207-213.

Marchand (L.), Borel (J.), Laroche (J.) et Ganry (C.). — Idiotie infantile familiale de Tay Sachs. Forme myoclono-épileptique chez 2 frères. — *Encéphale* 1956, *45,* 1-40.

Marques (A.). — Systemic form of amaurotic idiocy. Report of a case. — *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chic.), 1947, *58,* 46-56.

Matsumoto (K.). — Depth. E.E.G. in myoclonus epilepsy. — *Brain nerve* (Tokyo) 1970, *22,* 307-316.

Mayou (M.S.). — Cerebral degeneration with symmetrical changes in the macular in three members of a family. — *Trans. Ophtalm. Soc. U.K.* 1904, *24,* 142-145.

Menkes (J.H.) and Price (H.M.). — Neuronal storage disease with curvilinear bodies. Ultrastructural and biochemical studies. — *Neurology* (Mineap.), 1969, *19,* 305.

Menkes (J.H.), O'Brien (J.S.), Okada (S.), Grippo (J.), Andrews (J.M.) and Cancilla (P.A.). — Juvenile GM2 gangliosidosis. — *Arch. Neurol.* 1971, *25,* 14-22.

Mc Khann (G.M.), Ho (W.), Raiborn (C.) and Varon (S.). — The isolation of neurons from normal and abnormal human cerebral certex. — *Arch. Neurol.* 1969, *20,* 542-547.

MEYER (H.) and MANNING (G.C.). — Juvenile cerebral lipidosis in two siblings. — *Arch. Neurol.* 1961, *4,* 430-440.

MIRANDA-NIEVES (G.), VANSANDE (M.) et PHILIPPART (M.). — Examen par chromatographie en couches minces des lipides du système nerveux central dans les lipidoses humaines. — *Acta Neurol. Belg.* 1966, *66,* 319-330.

NAKANE (Y.). — Abnormal leucocytes in patients and family carriers of cerebral lipidoses. — *Psychiat. Neurol. Jap.* 1968, *70,* 900-921.

NORMAN (R.M.), URICH (H.), TINGEY (A.H.) and GOOBODY (R.A.). — Tay Sachs disease with visceral involvement and its relationships to Niemann-Pick's disease. — *J. Path. Bact.* 1959, *78,* 409-421.

NORMAN (R.), TINGEY (A.H.), NEWMAN (C.G.H.) and WARD (S.P.). — Tay Sachs disease with visceral involvement and its relation to gargoylism. — *Arch. dis. Child.* 1964, *39,* 634-640.

O'BRIEN (J.S.), STERN (M.B.), LANDING (B.H.), O'BRIEN (J.K.) and DONNEL (G.N.). — Generalized gangliosidosis. — *J. Dis. Child.* 1965, *109,* 338-346.

OCKERMAN (P.A.). — Lysosomal enzymes in juvenile amaurotic idiocy. — *Acta Pediat. Scand.* 1968, *57,* 537-539.

ODOR (D.L.), PEARCE (L.A.) and JANEWAY (R.). — Juvenile amaurotic idiocy. An electron microscopic study. — *Neurology* (Minneap.), 1966, *16,* 497-504.

OKADA (S.) and O'BRIEN (J.S.). — Generalized gangliosidosis : β galactosidase deficiency. — *Science* 1968, *160,* 1.002.

OPPENHEIMER (E.H.) and ANDREWS (E.C.). — Ceroïd storage disease in childhood. — *Pediatrics* 1959, *23,* 1.091-1.102.

OSETOWSKI (E.). — New classification of cerebral lipidosis. — *Neuropat. Pol.* 1968, *6,* 87-102.

PALLIS (C.A.), DUCKETT (S.) and PEARSE (A.G.E.). — Diffuse lipofuscinosis of the central nervous system. — *Neurology* (Minneap.) 1967, *17,* 381-394.

PATEISKY (K.) and LADISICH. — E.E.G. in cases of cerebral lipidosis. — *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1968, *24,* 392.

PHILIPPART (M.). — Un essai d'un groupement biochimique des lipidoses. — *J. de Génétique humaine* 1967, *16,* 78-88.

PORTA (E.A.) and HARTROFT (W.S.). — Lipid pigments in relation to aging and dietary factors (lipofuscins). In : *Pigments in Pathology.* Wolman (ed.) New York, London, Academic Press Inc. 1969, 192-236.

RADERMECKER (J.). — Relations anatomocliniques et électroencéphalographiques dans le groupe des idioties amaurotiques. — *Disch. Z. Nervenheilk.* 1952, *169,* 236-254.

RAPIN (I.) and SCHEINBERG (L.C.). — Neuronal Storage disorders starting in childhood. — *Trans. Amer. Neurol. Ass.* 1968, *95,* 145.

RAYNER (S.). — Juvenile amaurotic Idiocy. Diagnosis of heterozygotes. — *Acta Genatica* 1952, *III,* fasc. I, 1-5.

RAYNER (S.). — Juvenile amaurotic Idiocy in Sweden with particular reference of the occurence of vacuoles in the lymphocytes of homo and heterozygotes. — *Hakan Ohlssons Boktrycheri Lund.,* 1962.

Richardson (M.E.), Bornhofer (J.H.). — Early childhood cerebral lipidosis with prominent myoclonus. Ultrastructural and histochemical studies of a cerebral biopsy. — *Arch. Neurol.* (Chicago), 1968, *18*, 34-43.

Roger (J.), Soulayrol (M.) et Hassoun. — La dyssynergie cérébelleuse myoclonique (syndrome de Ramsay-Hunt). — *Rev. Neurol.* 1968, *119*, 85-106

Rohmer (F.), Isael (L.) et Wackenheim (A.). — Des modifications E.E.G. dans les idioties amaurotiques et le gargoylisme. — *Rev. Neurol* 1954, *90*, p. 326-329.

Rosenbaum (H.E.) et Stein (J.M.). — E.E.G. findings in infantile Tay Sachs disease. — *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 1953, *5*, 603-605

Ryan (G.B.), Anderson (B. Mc D.), Menkes (J.H.) and Dennet (X.). — Lipofuscin (ceroid) storage disease of the brain Neuropathological and neurochemical studies. — *Brain* 1970, *93*, 617-628.

Sacrez (R.), Juif (S.G.), Gigonnet (J.M.). — Maladie de Tay Sachs. — *La Revue de Pédiatrie* 1966, *1*, 15-20.

Sacrez (R.), Juif (S.G.), Gigonnet (J.M.) et Gruner (S.E.). — La maladie de Landing ou idiotie amaurotique infantile précoce avec gangliosidose généralisée de type GM1. — *Pédiatrie* 1967, *22*, 143.

Sambasivarao (K.) and Mc Cluer (R.H.). — Lipid components of gangliosides. — *J. Lipid. Res.*, 1964, *5*, 103.

Samorajski (T.), Keefe (J.A.) and Ordy (J.M.). — Intracellular localisation of lipofuscin age pigments in the nervous system. — *J. Géront.* 1964, *19*, 262-276.

Samorajski (T.), Ordy (J.M.) and Keefe (J.R.). — The fine structure of lipofuscine age pigment in the nervous system of aged mice. — *J. Cell Biol.* 1965, *26*, 779-797.

Samuels (S.), Gonatas (N.K.), Weiss (M.). — Formation of the membranous cytoplasmic bodies in Tay Sachs disease : An *in vitro* study. — *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 1965, *84*, 256-264.

Samuels (S.), Korey (S.R.), Gonatas (J.), Terry (R.D.) and Weiss (M.). — Studies in Tay Sachs disease (IV) - Membranous cytoplasmic bodies. Biochemistry, ultrastructure. — *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 1963, *22*, 81-97.

Sandifer (P.). — Biochemical aspects of neurological disorders. — Ed. J.N. Cummings and M. Kremer. Blackwell Oxford 1959, 191.

Scarlatto (G.) and Cornello (C.). — Lipofuscina in neuroni in condizioni patologiche e normali. — *Acta Neurol.* (Napoli), 1967, *22*, 117-192

Schneck (L.). — The early electroencephalographic and seizure characteristics of Tay Sachs disease. — *Acta Neurol. Scandinav.* 1965, *41*, 163-171.

Schneck (L.), Wallace (B.J.), Saifer (A.) and Volk (W.) — A clinical, biochemical and electron microscopic study of late infantile amaurotic family idiocy. — *Amer. J. Med.* 1965, *39*, 285-295.

Schob (F.). — Pathologische anatomic der Idiotie. In : O. Bunke and W. Spielmeyer. Eds. Handbuch der geisteskrankheiton, Berlin, Gottingen, Heidelberg. Springer, 1930, *11*, Part 7, 779-995.

Schob (F.). — Zur Pathologischen Anatomie der juvenilen Form der amaurotischen Idiotie. — *Z. ges. Neurol. Psychiat.* 1912, *10*, 303-324.

Scott (C.R.), Lagunoff (D.), Trump (B.F.) et Wash (S.). — Familial neurovisceral lipidosis. — *J. Pédiat.* 1967, *71,* 357-366.

Seitelberger (F.). — Pathology and nosology of cerebral lipidoses. — *Neurol. Neuroch. Psychiat.* 1963, *13,* 491-496.

Seitelberger (E.), Jacob (H.), Schnabel (R.). — The myoclonic variant of cerebral lipidosis. In : *Inborn disorders of sphingolipid metabolism.* S.M. Aronson and B.W. Volk Eds. Oxford Pergamon Press, 1967, 43-74.

Seitelberger (F.), Sluga (E.), Berheimer (H.). — Studies on neuronal lipid dystrophies. In : *Cerebral lipidoses II.* A. Nunes-Vincent, P. Dustin and A. Lowenthal (Eds). — Presses Académiques Européennes Bruxelles, 1968, 116-133.

Seitelberger (F.) and Simma (K.). — Pigment variant of amaurotic idiocy. In : *Cerebral sphingolipidoses.* S.M. Aronson and B.W. Volk (Eds), New York, Academic Press, 1962, p. 29-37.

Seringe (P.H.), Plainfosse (B.), Lautmann (F.), Lorillaux (J.), Calamy (G.), Berry (S.P.), Watchi (J.M.). — Gangliosidose généralisée de type Norman Landing à G.M. 1. — *Ann. Pédiat.* 1968, *44,* 686-704.

Seringe (P.H.), Plainfosse (B.), Lautmann (F.), Lorillaux (S.), Calamy (G.)., Berry (S.P.), Watchi (J.M.). — Diagnostic précoce et place au sein des lipidoses de la gangliosidose généralisée type Norman-Landing à G.M. 1. — *Bull. Soc. Méd. Paris,* 1968, *119,* 179-196.

Sjögren (T.). — Die juvenile amaurotische Idiotie : Klinische und erblichkeinedizinische untersuchungen. — *Hereditas* (Lund.), 1931, *14,* 197-426.

Sjovalt (E.) and Ericsson (E.). — The anatomical type in the Swedisch cases of juvenile amaurotic idiocy. — *Acta Path. Microbiol. Scand.* 1933, supplem. *16,* 460-471.

Sluga (E.) und Gootz (M.). — Histochemische und elektronenoptische untersuchungen an der spätinfantilen myoklonischen variante der amaurotischen Idiotie. — Proc. V Int. Congr. Neuropath. Amsterdam, New York, London, Milan, Tokyo, Buenos Aires. — *Exc. Med.* 1966, *100,* 407.

Sluga (E.), Majdetzki (T.). — Zur ultrastruktur der Speicher materials Von spätinfantiler amaurotischer Idiotie. — *Acta Neuropath.* 1967, *9,* 254-272.

Solcher (H.), Wolff (D.). — Spätinfantile amaurotische idiotie mit ungewöhnlich langen verlauf. — *Acta Neuropath.* 1969, *13,* 338-349.

Spielmeyer (W.). — Uber Familiäre amaurotische Idiotie. — *Neurol. Cbl.* 1905, *24,* 620-621.

Spielmeyer (W.). — Veitere Miteilung Uber eine besondere Form von familiärer amaurotischer Idiotie. — *Neurol. Cbl.* 1905, *24,* 1.131-1.132.

Spielmeyer (W.). — Histopathologie der Nervensystems, Berlin, Springer, 1922, 106.

Spielmeyer (W.). — Familiäre amaurotische Idiotie. — *Zbl. Ges. Ophtal.* 1923, *10,* 161-208.

Stengel (E.). — Beretning om et maerkeligt sygdemstil foelde hos fire Sodskende i Naerheden af Roraas. — *Eyr et medicinsk Tidskrift* 1826, *1,* 347-352.

Stock (W.). — Uber eine bis jetizt noch nicht beschriebene form der familiär auftretenden Netzhautdegeneration bei gleichzeitiger Verblödung und über Pigment degeneration der Netzhaut. — *Klein. Mbl. Augenheilk* 1908, *5,* 225-244.

Stroesco (G.). — Une forme particulière d'idiotie amaurotique à évolution clinique du type épilepsie myoclonique. — *J. Génét. Hum.* 1957, *16,* 199-218.

Suzuki (K.), Suzuki (H.) and Chen (G.). — A case of late infantile systemic lipidosis. — *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 1967, *26,* 176.

Suzuki (K.). — Ganglioside Patterns of normal and pathological brains In : *Inborn disorders of sphingolipid metabolism.* S.M. Aronson and B.W. Volk (Eds), Pergamon Press 1967, 215-230.

Suzuki (K.). — Cerebral GM1 gangliosidosis : chemical pathology of visceral organs. — *Science* 1968, *159,* 1.471-1.472.

Suzuki (K.). — The patterns of mamalian brain gangliosides. — *J. Neurochem.* 1965, *12,* 629-638.

Suzuki (K.) and Chen (G.C.). — Brain ceramide hexosides in Tay-Sachs disease and generalized gangliosidosis (GM1 gangliosidosis). — *J. Lipid. Res.* 1967, *8,* 105-113.

Suzuki (K.), Suzuki (H.), Chen (G.C.). — Morphological, histochemical and biochemical studies of a case of systemic late infantile lipidosis (generalized gangliosidosis). — *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 1968, *27,* 15-38.

Suzuki (K.), Johnson (A.B.), Marquet (E.), Suzuki (K.). — A case of juvenile lipidosis. Electron microscopic, Histochemical and biochemical studies. — *Acta Neuropath.* 1968, *11,* 122-139.

Suzuki (K.), Suzuki (K.) and Kamoschita (S.). — Chemical pathology of GM1 gangliosidosis (generalized gangliosidosis). — *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 1969, *28,* 25-73.

Suzuki (K.), Suzuki (K.), Rapin (I.) and Suzuki (Y.). — A case of juvenile GM2 gangliosidosis. Abstract for annual meeting of the American Academy of Neurology 1969. — *Neurology* (Minneap.), 1969, *19,* 304.

Suzuki (K., Suzuki (K.), Rapin (I.), Suzuki (Y.) and Ischii (N.). — Juvenile GM 2 Gangliosidosis. Clinical variant of Tay-Sachs disease or a new disease. — *Neurology,* 1970, *20,* 190-204.

Svennerholm (L.). — GM3 gangliosidosis (neurovisceral gangliosidosis). — IInd symposium on cerebral lipidosis. Curia-Coimbra 1967.

Svennerholm (L.). — The distribution of lipids in the human nervous system. — *J. Neurochem.* 1964, *11,* 839-853.

Svennerholm (L.). — Chromatographic separation of human Brain gangliosides. — *J. Neurochem.* 1963, *10,* 613-623.

Svennerholm (L.). — The metabolism of gangliosides in cerebral lipidosis. In : *Inborn disorders of sphingolipid metabolism.* S.M. Aronson et B.W. Volk (Eds). Pergasson Press, 1967, 169-186.

Szelozynska (K.) et col. — Epileptique seizures as the initial sign of late infantile from of cerebrodenal degeneration (Bielschosky). — *Pediat. Polon.* 1965, *40,* 861-863.

Terry (R.D.). — Electron microscopy of selected neurolipidoses. In : *Handbook of clinical Neurology.* Vol. 10. Leucodystrophies and poliodystrophies. P.J. Vinken and G.W. Bruyn (Eds) - North Holland Publishing Company Amsterdam, American Elsevier Publishing Co., Inc., New York, 1970, 362-384.

Terry (R.D.) et Weiss (M.). — Studies in Tay-Sachs disease : Ultrastructure of cerebrum. — *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 1963, *22,* 18-55.

Terry (R.D.), Korey (S.A.). — Studies in Tay-Sachs disease : the membrane of the membranous cytoplasmic body. — *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 1963, *22,* 98-104.

Terry (R.D.), Korey (S.R.). — Membranous cytoplasmic granules in infantile amaurotic idiocy. — *Nature,* 1960, *188,* 1.000.

Thompson-Moloney. — Lipid storage disease. — *Blood* 1966, *27,* 49-56.

Tingey (A.H.), Norman (R.M.), Urich (M.) and Beasley (W.H.). — Chemical and pathological findings in a case of late infantile amaurotic family idiocy of the Batten type. — *J. Ment. Scie.* 1958, *104,* 91-102.

Van Bogaert. — Chronic amaurotic idiocy without amaurosis. — *World Neurology* 1962, *3,* 512-522.

Van Bogaert (L.). — Closing Remarks. — *Pathologia Europea* 1968, *3,* 499-501.

Van Bogaert (L.) et Borremans (P.). — Uber eine adulte, sich bis ins Präsenium hunziehende Form der familiaren amaurotischen Idiotie. — *Z. Ges. Neurol. Psychiat.* 1937, *159,* 136-157.

Van Bogaert (L.). — Maladies nerveuses génétiques d'ordre métabolique. Leçons de la chaire Francqui : Rame médicale de Liège. — Université de Liège, 1962.

Van Bogaert (L.). — L'épilepsie myoclonie progressive d'Undverricht-Lundborg. — *Revue Neurol.* 1968, *119,* 47-57.

Van Hoof (F.) and Hers (H.G.). — The abnormalities of lysosomal enzymes in muccopolysaccharidoses. — *Europ. J. Biochem.* 1968, *7,* 34.

Visser. — EEG and EMG in Fabry disease. — *Electroencéph. Clin. Neurophysiol.,* 1970, *28,* 247.

Vogt (H.). — Uber Familiare amaurotische Idiotie und verwandte Krankheitsbilder. — *Mschr. Psychiat. Neurol.* 1905, *18,* 161-171 et 310-357.

Vogt (H.). — Zur pathologie und pathologischen Anatomie der verschiedenen Idiotie Formen. — *Mschr. Psychiat. Neurol.* 1907, *22,* 403-418 et 490-508.

Vogt (H.). — Familiäre amaurotische Idiotie, histologische und histopathologische studien. — *Arch. Kinderheilk* 1909, *51,* 1-35.

Volk (B.W.), Wallace (B.J.), Schneck (L.) and Saifer (A.). — Late infantile amaurotic idiocy, ultramicroscopic and histochemical studies. — *Arch. Path.* 1964, *78,* 483-500.

Volk (B.W.), Adachi (M.), Schneck (L.) and Saifer (A.). — Systemic late infantile amaurotic idiocy. Monosialogangliosidis (Abstract). — *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 1969, *28,* 171.

Wallace (B.J.), Kaplab (D.), Adachi (M.), Schneck (L.) and Volk (B.W.). — Mucopolysaccharidosis type III : Morphologic and biochemical studies of two cases siblings with San Filippo syndrome. — *Arch. Pathol.* 1966, *82,* 462.

Wallace (B.J.), Volk (B.W.), Schneck (L.), Kaplan (D.). — Fine structure localization of two hydrolytic enzymes in the cerebellum of children with lipidoses. — *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 1966, *25,* 76-95.

Watson (C.W.) and Denny Brown (D.). — Myoclonus epilepsy as a symptom of diffuse neuronal disease. — *Arch. Neurol. Psych.* (Chic.) 1953, *70,* 151.

WEILL (J.). — Désordres du métabolisme chez l'enfant. — *Cah. du Coll. de Méd. des Hôp. de Paris* 1968, *9*, 75-82.

WESTPHAL (A.) et SIOL((F.). — Uber einen unter dem Bilde einer doppelseitigen Athetose verlaufenden Fall von diotie mit dem anatomischen Hirnbefund der juvenilen Form der amaurotischen Idiotie. — *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 1925, *73*, 145-167.

WOLMAN (M.). — Histochemical study of the brain in an atypical case of amaurotic Idiocy. — *Acta Neuropath.* (Berl.), 1961, *1*, 73-84.

WOLMAN (M.). — A histochemical study of various forms ot cerebral lipidoses. — *J. Clin. Path.* 1962, *15*, 324-327.

WOLTER (J.R.) et al. — Retinal Neuropathology of late infantile amaurotic idiocy. — *Brit. J. Ophtal.* 1964, *48*, 277-284.

WYBURN-MASON (R.). — On some anomalous forms of amauroric idiocy and their bearing on relationship of various types. — *Brit. J. Ophtal* 1943, *27*, 145-193.

ZEMAN (W.), DYKEN (P.). — Neuronal ceroid - lipofuscinosis (Batten's disease) : Relationship to amaurotic family idiocy. — *Pediatrics* 1969, *44*, 570-583.

ZEMAN (W.) et DONAHUE (S.). — Fine structure of the lipid bodies in juvenile amaurotic idiocy. — *Acta Neuropath.* (Berl.) 1963, *3*, 144-149.

ZEMAN (W.) and ALPERT (M.). — On the nature of the « stored » lipid substances in juvenile amaurotic idiocy. — *Ann. Histochem.* 1963, *8*, 255-257.

ZEMAN (W.), STROUTH (J.C.). — Leukocytic hypergranulation versus lymphocytic vacuolization as markers fer heterozygotes and homozygotes with Batten-Spielmeyer-Vogt disease. In : *Inborn disorders of sphingolipid metabolism.* S.M. Aronson and B.W. Volk (Eds), Pergamon Press 1967, 475-484.

ZEMAN (W.) and HOFFMAN (J.). — Juvenile and late forms of amaurotic idiocy in one family. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1962, *25*, 352-362.

ZEMAN (W.). — Historical development of the nosological concept of amaurotic familial idiocy. In : *Handbook of clinical Neurology*, vol. 10. Leucodystrophies and Poliodystrophies. P.J. Vinken and G.W. Bruyn (Eds), North Holland Publishing Company Amsterdam, American Elevier Publishing Co., Inc., New York 1970, 212-323.

ZEMAN (W.), DONAHUE (S.), DYKEN (P.) and GREEN (J.). — The neuronal ceroid lipofuscinoses (Batten-Vogt Syndrome). In : *Handbook of clinical Neurology*, vol. 10. Leucodystrophies and Poliodystrophies. P.J. Vinken and G.W. Bruyn (Eds), North Holland Publishing Company, Amsterdam, American Publishing Co., Inc., New York, 1970, 588-679.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.